

Maria Cristina Pinto Brás Roque

**Alterações cardíacas
na idade avançada
e hiperglicemia**

Ensaio em modelo *in vivo* e estudo clínico

Coimbra

2012

A Faculdade de Medicina de Coimbra não aceita qualquer responsabilidade em relação à doutrina e à forma desta dissertação (Reg. da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 1931, art.º 108.º, § único).

Dissertação de doutoramento em Medicina Interna apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra.

O texto apresentado mantém as regras gramaticais do anterior acordo ortográfico.

“É preciso ver o que não foi visto, ver outra vez o que se viu já, ver na primavera o que se vira no verão, ver de dia o que se viu de noite, com o sol onde primeiramente a chuva caía, ver a seara verde, o fruto maduro, a pedra que mudou de lugar, a sombra que aqui não estava. É preciso voltar aos passos que foram dados, para repetir e para traçar caminhos novos ao lado deles. É preciso recomeçar a viagem. Sempre.”

José Saramago, 1999

**A meu Marido
e a meus Filhos**

**A meus Pais
e a todos os Meus**

À Professora Doutora Maria Helena Saldanha de Oliveira

Ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo

A todos os meus Mestres

Prefácio

O complexo e apaixonante percurso da Vida Humana entronca a cada momento com o conhecimento individual e colectivo que dela se possui. Ao longo da História da Humanidade, o contributo da Ciência tem constituído o pilar fundamental para validar e sedimentar velhos conceitos, desvendar novos e intrigantes trilhos, destronar mitos e arreigadas crenças, na busca incessante de respostas, verdades e certezas absolutas, alimentando legítimas esperanças e obtendo, por vezes, retumbantes vitórias de encontro a múltiplas expectativas. Todavia, este continua a ser um percurso eternamente inacabado, evoluindo em direcção ao vasto oceano do conhecimento global, contando com todos aqueles pequenos e grandes afluentes que, provindo de vários cantos do Mundo, vão engrossando o magnífico caudal do saber mais autêntico.

O aprimorar do conhecimento detido exige a constante reflexão sobre o mesmo e o incessante questionar sobre incongruências e falhas detectadas, nomeadamente na prática clínica diária, de modo a conseguir reconstruí-lo de forma crítica, através da interacção de conhecimentos novos e antigos, na esperança de se superarem os próprios limites, desenvolvendo habilidades e atitudes e reaprendendo metodologias para a adequada resolução dos diferentes problemas.

A importância da investigação em Medicina Interna assume assim lugar primordial em qualquer fase da trajectória delineada. Aliciante e sedutora, exerce o poder da mudança. A fusão entre conhecimento a alcançar e o já existente faz com que estes se transformem mutuamente, dando origem a um novo saber, modificado e integrado, mais consistente e esclarecido, possibilitando o seu uso não apenas no momento de aprendizagem mas em futuras situações de prática profissional, de ensino e de Vida.

Numa perspectiva de crescimento pessoal, intelectual e científico, em caminhada de permanente aprendizagem, o trabalho que aqui se apresenta pretende traduzir o esforço empreendido para complementar uma vertente clínica que, embora plena e absorvente, se revela continuamente sedenta de mais e melhor conhecimento dos fenómenos subjacentes às transformações sofridas pelo organismo humano ao longo do tempo de vida e perturbadas pela coexistência de diversas patologias crónicas, altamente prevalentes na idade avançada, tais como a diabetes *mellitus* e a insuficiência cardíaca. Triângulo terrífico este, de trágicas consequências bio-psico-sociais, frequentemente sub-valorizado, e cuja galopante escalada de devastação urge pelo menos conter se não mesmo inverter. Com esse propósito, várias são as normas e *guidelines* nacionais e internacionais produzidas, nem sempre adequadas aos diferentes escalões etários e sem conseguir frenar os malefícios desta tríade em franca expansão, inundando serviços de urgência, prolongando internamentos complicados, retirando qualidade à Vida e agravando prognósticos de sobrevivência. Esta vivência clínica tornou-se objecto de aturada reflexão, suscitando diversas questões: Será a idade um factor definitivamente "não

modificável”? Serão a falência cardíaca e o dismetabolismo glucídico pares irremediavelmente ligados ao somar dos anos? Considerando que o declínio fisiológico tem início após a terceira década de vida, sofrendo a influência de factores genéticos, estilo de vida e meio ambiente, poderemos modular as características do envelhecimento através do controlo dos factores de risco e da prevenção da doença de modo a conseguir alcançar um envelhecimento bem sucedido? Embora ambicionando obter as devidas respostas, impõe-se um diagnóstico prévio da situação, nomeadamente conhecer de modo abrangente o comportamento cardíaco de indivíduos idosos com diabetes *mellitus*.

A proposta para esta Tese de Doutoramento foi aprovada em reunião do Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra em 15 de Fevereiro de 2007.

A oportunidade ímpar de avançar com este projecto e prosseguir com os objectivos determinados só foi possível pelo impulso dinamizador da Sr.^a Professora Doutora Maria Helena Saldanha, sublime pedagoga e mestra incomparável, pioneira no nosso país em áreas da Medicina Interna tão nobres como a Medicina Geriátrica e a Nutrição Clínica. Com ela, os padrões dogmáticos de uma educação disciplinadora e unidireccional foram definitivamente quebrados. Com a sua visão experiente, crítica e atenta, acompanhou de perto o desenvolvimento deste trabalho. A ela agradeço e reconheço a maior autoridade no saber e no ensinar ao procurar, como modelo problematizador, incentivar os seus colaboradores ao exercício da aprendizagem significativa, em constante inquietude, tendo sempre em mente que o ser humano é um sujeito inacabado – logo, em constante elaboração.

Dirijo também o meu reconhecimento ao Sr. Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, pelo seu espírito científico perseverante e empreendedor, aliado a uma extraordinária capacidade de trabalho e inovação, qualidades que sempre pretendeu transmitir a todos os colegas e alunos, e que foram determinantes para a prossecução deste trabalho.

Dedico o meu apreço ao Sr. Professor Doutor António Silvério Cabrita, que tão pronta e generosamente se dispôs a colaborar neste projecto, a ele legando o seu valioso contributo, quer na orientação da abordagem dos animais em experiência, *in vivo* e no momento da necrópsia, quer através da necessária interpretação dos dados histológicos.

Os meus mais profundos agradecimentos vão para o Sr. Professor Doutor Manuel Santos Rosa pois, desde sempre, imprimiu nos alunos de Medicina o gosto pela investigação e pela procura incessante do conhecimento genuíno, facto que me marcou de forma indelével a partir dos primeiros anos do Curso. Retomei o privilégio de voltar a ser sua aluna durante as aulas de Imunoalergologia do Mestrado em Nutrição Clínica. Para o presente trabalho, não hesitou em prestar a sua colaboração, delegando na Sr.^a Dr.^a Vera Alves, exemplo de dedicação, admirável profissionalismo e excelência técnica, o pretendido doseamento da elastase sérica. Para ela, também, dirijo a minha sincera gratidão.

Relembro ainda com grata amizade a Sr.^a Professora Doutora Ivone Souza e a Sr.^a Dr.^a Karen Pena, com quem aprendi importantes noções práticas em experimentação animal e de quem sempre recebi palavras de ânimo e gestos de generosa cooperação.

À Sr.^a Dr.^a Cristina Lobo, Técnica Superior de Bioestatística da Universidade do Minho, quero expressar a minha estima pela preciosa ajuda no processamento estatístico dos dados obtidos.

Dirijo ainda à Direcção e aos Funcionários do Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra um sentido agradecimento pela simpatia, disponibilidade e consideração demonstradas, permitindo-me disfrutar de magníficas condições para o mais correcto manejo dos animais.

Não quero deixar de manifestar uma palavra de carinhoso agradecimento à Sr.^a D. Margarida Menezes, Técnica do Laboratório de Patologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, de quem recorro a briosos organização do trabalho realizado e a meticolosa preparação técnica dos órgãos para histologia.

Do mesmo modo, a Direcção e Funcionários do Laboratório de Patologia Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra merecem o meu encarecido reconhecimento pela valiosa contribuição na análise das amostras sanguíneas dos animais em estudo.

Credora da minha gratidão é também a Sr.^a D. Teresa Meireles, Técnica Superior do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Santa Luzia de Viana do Castelo, bem como os restantes Funcionários e respectiva Direcção de Serviço, pela disponibilização de inestimável ajuda nas colheitas e no processamento de produtos biológicos para análise local ou para envio posterior à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Aos elementos da equipa de laboratório cardiológico da Clínica de Doenças do Coração, Clidocor Lda. que entusiasticamente colaboraram na concretização deste projecto, sob a excelência da coordenação técnico-científica do Sr. Dr. Heliodoro Roque, dirijo o meu sentido preito pela preciosa colaboração na laboriosa tarefa de realização dos estudos cardíacos apresentados. Em particular, ao Hugo Roque, à Carmo Viana e à Benilde Pinto, desejo igualmente agradecer todo o empenho no contributo prestado.

Louvo ainda, com especial carinho, o incentivo e incondicional apoio recebido de meu marido e meus filhos, admiráveis timoneiros nesta aventureira viagem.

A todos, estes e outros, cujo contributo foi indispensável para o nascer desta obra, o meu... "bem-hajam"!

Sumário

| | |
|---|-------------|
| PREFÁCIO..... | XVII |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 3 |
| 1.1 Envelhecimento humano | 3 |
| 1.2 Envelhecimento e metabolismo glucídico..... | 9 |
| 1.3 Envelhecimento e função cardiovascular | 14 |
| 1.4 Influência da hiperglicemia na função cardíaca com o passar dos anos..... | 24 |
| 1.5 Elastases e envelhecimento..... | 35 |
| 1.6 Modificação da função cardiovascular com o envelhecimento e a taxa plasmática das elastases | 37 |
| 1.7 Função cardíaca – métodos de diagnóstico | 41 |
| 2. OBJECTIVOS DO ESTUDO | 57 |
| 3. ENSAIO EM MODELO <i>IN VIVO</i>..... | 61 |
| 3.1 Introdução e fundamentação teórica | 61 |
| 3.2 Material e Métodos | 63 |
| 3.3 Resultados | 71 |
| 3.4 Discussão | 92 |
| 3.5 Conclusões..... | 104 |
| 4. INVESTIGAÇÃO CLÍNICA..... | 109 |
| 4.1 Material e métodos | 109 |
| 4.2 Resultados | 124 |
| 4.3 Discussão | 160 |
| 4.4 Conclusões..... | 186 |
| 5. COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS NO ANIMAL E NO SER HUMANO..... | 191 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 6. | CONSIDERAÇÕES FINAIS E SÍNTESE CONCLUSIVA | 197 |
| 7. | RESUMO | 203 |
| 8. | SUMMARY | 207 |
| 9. | BIBLIOGRAFIA | 211 |
| 10. | ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS..... | 245 |
| 11. | ÍNDICE DE IMAGENS | 251 |
| 12. | ÍNDICE..... | 265 |

Introdução

1. Introdução

1.1 Envelhecimento humano

O envelhecimento humano pode ser definido como um processo progressivo de mudança de estrutura biológica, psicológica e social dos indivíduos que, iniciando-se antes mesmo do nascimento, se desenvolve ao longo da vida.¹

Na nossa cultura ocidental, a idade avançada está frequentemente associada ao naufrágio final da existência do indivíduo e a velhice é encarada como um fardo de inútil fragilidade e dependência. Contudo, para outras civilizações ditas "primitivas", a designação de "velho" evoca experiência, sabedoria e fonte de conhecimento, sendo meritoriamente um respeitoso elogio.^{2,3} Esta dualidade de conceitos provém da vivência ambivalente de uma realidade única que é a Vida. De facto, a passagem dos anos exerce sobre nós um efeito dicotómico: por um lado afasta-nos do nosso nascimento e por outro aproxima-nos da nossa morte. Assim sendo, a essa trajectória corresponderá um progressivo enriquecimento, desde que as consequências da idade não condicionem incapacidade para tal. Em contrapartida, o avançar inexorável ao longo desse percurso revestir-se-á de angústia, na medida em que irá corresponder à depauperação progressiva do organismo, ao acréscimo de possibilidade de doença, ao isolamento, à marginalização social e, finalmente, ao esgotamento do número de anos de vida de que dispomos.

A área do conhecimento conhecida por *Gerontologia*, designação oriunda do grego *gerón* "velho, ancião" e *legein* "falar", ocupou-se, a partir do século XX, do estudo específico dos processos de envelhecimento. Ciência de encruzilhada de vários saberes e de disciplinas tão diversas como a biologia, a psicologia, a sociologia, a economia e a filosofia, entre outras, reflecte, nesta pluralidade de abordagens, a complexidade do próprio fenómeno em si, teatro de contradições múltiplas e profundas.^{3,4}

Na generalidade, o envelhecimento é considerado um declínio progressivo e universal da reserva funcional e posteriormente do desempenho do organismo ao longo do tempo. É um processo heterogéneo, variável de indivíduo para indivíduo e de órgão para órgão em cada indivíduo.⁴

O envelhecimento pode ser analisado sob três perspectivas fundamentais:^{1,4-6}

- i. Envelhecimento demográfico — define-se pelo aumento da proporção da população idosa (65 ou mais anos) no total da população.
- ii. Envelhecimento individual — assenta na maior longevidade dos indivíduos, decorrente de um potencial genético favorecedor de vida longa ou seja no

aumento da esperança média de vida desde que o contexto sociológico o permita.

- iii. Envelhecimento da célula e do organismo — caracterizado pela incapacidade progressiva da célula ou do organismo em se libertar dos catabolitos naturalmente formados durante o metabolismo geral, bem como em se adaptar às condições variáveis do ambiente.

1.1.1 Demografia do envelhecimento

“Crescei e multiplicai-vos, enchei e dominai a Terra”... (*Genesis 1,28*) E a Humanidade obedeceu ao mandamento divino, cumprindo-o a um ritmo cada vez mais acelerado... A população do planeta duplicou desde 1950, passando de 2.5 mil milhões para 5 mil milhões de habitantes, em 1987⁵. Entretanto, se excluirmos o Continente Africano, ainda em importante explosão demográfica (onde a mortalidade retrocedeu nitidamente, excepto na faixa etária perinatal e infantil, mas onde a fecundidade se manteve nos níveis anteriores), o crescimento populacional global abrandou, de tal modo que só voltará a duplicar no final do século XXI, altura prevista pelos demógrafos para uma provável estabilização.^{3,5}

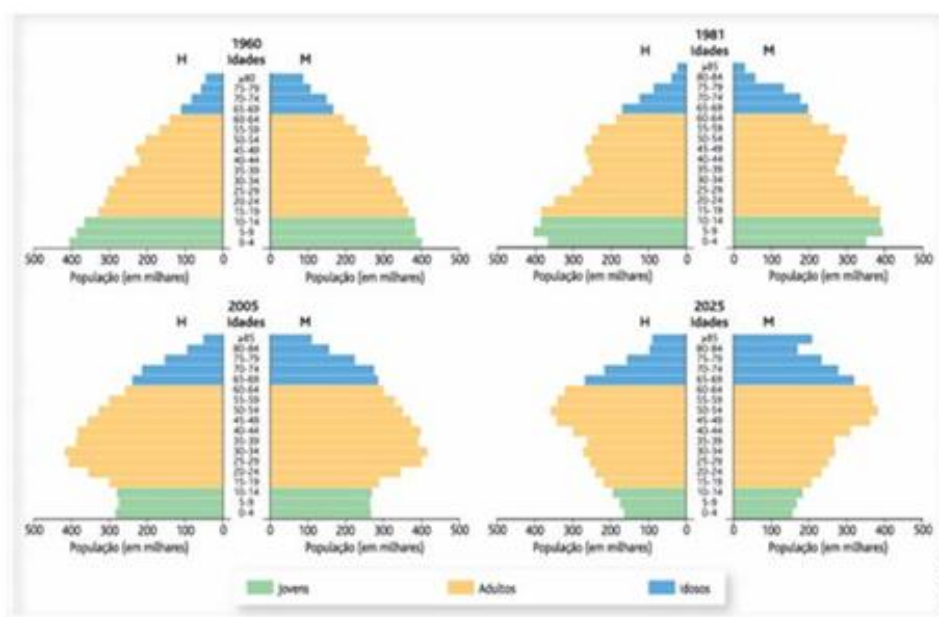


Figura 1. Estrutura etária da população portuguesa: 1960, 1981, 2005 e 2025 (previsão) Fonte: INE, IP., Lisboa – Portugal, 2006 (reprodução autorizada)

A constatação de uma progressão numérica da população reflecte, em boa parte, o aumento da esperança de vida, ao longo dos séculos. Melhores condições higieno-sanitárias, abundância de alimentos, hábitos de vida mais saudáveis e desenvolvimento das ciências médicas foram alguns dos factores responsáveis por esta transformação. O modelo demográfico

que então caracterizava as sociedades rurais, traduzido por grande fecundidade e elevada mortalidade natural – vida curta e população preponderantemente jovem – cedeu o seu lugar ao padrão actual da sociedade industrializada, onde a natalidade controlada e a decrescente mortalidade conduzem a uma população idosa numerica e proporcionalmente cada vez mais importante (fenómeno conhecido por *transição demográfica*).⁷ Na União Europeia, a simbólica “pirâmide” de idades – representação gráfica clássica de uma população por grupos etários – deformou-se, assumindo a forma de uma “pinha”, cuja base estreita e topo alargado traduzem respectivamente a baixa natalidade e o aumento da longevidade nos Estados Membros (onde se inclui Portugal).^{3,8,9} (Figura1)

De referir ainda que o ritmo de crescimento da população idosa é quatro vezes superior ao da população jovem, com predomínio do número de mulheres em relação ao dos homens.⁹ Por outro lado, assiste-se também a um “envelhecimento” dentro do “envelhecimento”, uma vez que o grupo com 80 anos cresce no seio daqueles com mais de 65 anos.^{3,4} Trata-se de uma autêntica “revolução” demográfica, conturbando vários aspectos da vida comunitária e implicando uma mudança radical dos costumes, ao pôr em causa os próprios fundamentos da cultura moderna.⁷

Como se deduz, um dos aspectos mais importantes da análise de uma população é a sua composição etária. Para além de condicionar implicações sociais e económicas, a modificação do equilíbrio entre os três principais grupos de população – população jovem (0-14 anos), população em idade activa (15-64 anos) e população idosa (65 ou mais anos de idade) – será também determinante ao nível do planeamento em saúde.⁸⁻¹⁰

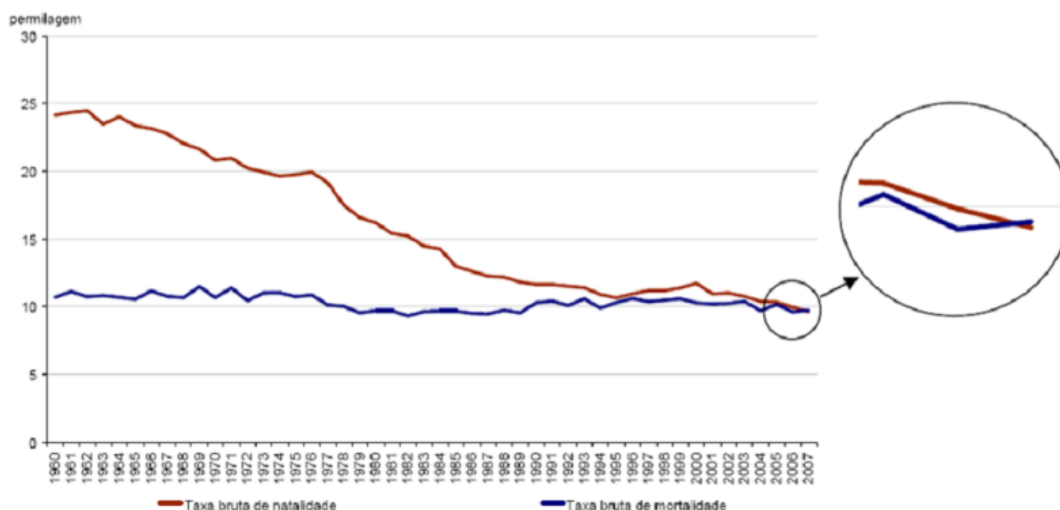


Figura 2. Taxas brutas de natalidade e mortalidade, 1960 a 2007, Portugal (fonte: INE)

Entre 1960 e 2007, a dinâmica do crescimento da população residente em Portugal caracterizou-se pelo saldo natural negativo, resultante da tendência de declínio das taxas brutas

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

de natalidade e da relativa estabilidade das taxas brutas de mortalidade.^{10,11} Consideram-se como “velhos” os homens e as mulheres saudáveis e autónomos com idade cronológica igual ou superior a 65 anos,¹ coincidindo esta com a altura da reforma.^{3,8}

Em 31 de Dezembro de 2007, a população total do país foi estimada em 10.617.575 indivíduos, dos quais 1.849.831 eram idosos (correspondendo a 17,4% do total), com crescente aumento do índice de envelhecimento para 114 indivíduos com 65 ou mais anos de idade por cada 100 indivíduos com menos de 15 anos de idade.¹² Esta alteração do índice de envelhecimento advém de uma diminuição da população jovem com idade igual ou inferior a 14 anos e de um aumento registado no grupo de população com 65 ou mais anos. De 1960 a 2001, tinha-se assistido a um decréscimo de cerca de 36% na população jovem e a um incremento de 140% na população idosa, duplicando esta rapidamente para 16,4%, ultrapassando assim os 16% correspondentes à população jovem^{9,11} (Figura 2)¹³ e mantendo tendência crescente. Em 2009, o índice de envelhecimento subiu para 118 idosos por cada 100 jovens, correspondendo estes apenas a 15,2% da população total enquanto os primeiros representavam já 17,9%.¹⁴ Em 2008, cerca de 10,7% da população total portuguesa com mais de 64 anos mantinha-se ainda activa.¹⁶ Para o triénio 2007-2009, a esperança média de vida para um cidadão português era de 78,8 anos (75,8 anos para os homens e 81,8 para as mulheres),¹⁴ sendo a esperança de vida saudável à nascença de 65,8 anos (62,2 anos para os homens e 69,4 para as mulheres).¹⁶

O envelhecimento demográfico tem progredido em detrimento da população jovem (0-14 anos), decorrente da redução do número de nascimentos por casal legalmente constituído (apresentando Portugal uma das mais baixas taxas de fecundidade da União Europeia) e/ ou em detrimento da população em idade activa ou potencialmente activa (15-64 anos).¹⁰⁻¹⁴ Por falta de discernimento dos vários sistemas governativos, indiferentes à gestão dos seus efectivos actuais, a designada “população em idade activa” (representando cerca de 66,9% do total)¹⁴ encontra-se condicionada pelos conceitos e restrições do modelo economicista da sociedade moderna, onde a mulher, qualquer que seja a sua preparação intelectual, é obrigada a trabalhar dentro e fora de casa de forma a que o salário de ambos os cônjuges seja minimamente suficiente para manter a família em boas condições de saúde e cultura. Na ausência de um adequado planeamento, enquadramento e apoio sociológicos, as famílias deixam assim de ter as condições e a disponibilidade necessárias para “se multiplicar” e também para preparar com cuidado um envelhecimento saudável e socialmente activo.

À semelhança do que se verifica no resto do Mundo, também no território nacional a distribuição da população idosa não é homogénea, dependendo de factores ambientais, culturais e socio-económicos. Não se envelhece portanto da mesma maneira em todos os países e, mesmo dentro do mesmo país, a distribuição e condições de vida da população idosa varia de região para região, de acordo com as características do clima, do solo, da água, tipo de alimentos disponíveis (nutrientes e micronutrientes), entre outros factores.^{3,4,7,10-14}

No distrito de Viana do Castelo, em 2007, a população média foi estimada em 251.844 habitantes. Calculavam-se, então, cerca de 20,8% de pessoas com 65 ou mais anos, enquanto a proporção de jovens diminuía para 13,4%, com um índice de envelhecimento de 155 idosos por cada 100 jovens,¹⁰⁻¹² ascendendo a 158, em 2009. O fenómeno do envelhecimento atinge sobretudo as mulheres, atestando a sua maior longevidade. Esta evolução reflecte uma continuidade da dinâmica populacional dos anos precedentes e acompanha, de modo agravado, a tendência verificada na generalidade do panorama nacional (Figura 3).^{14,15}

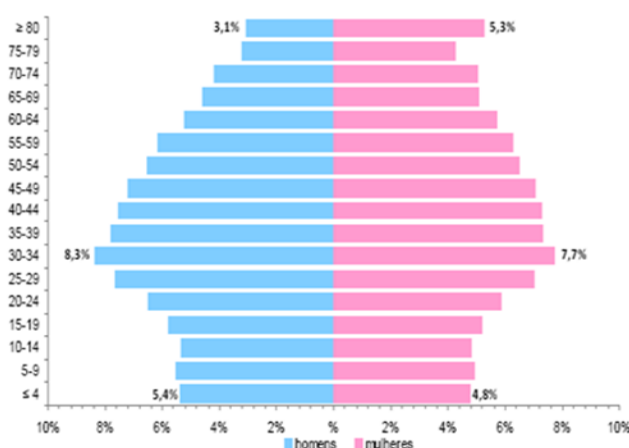


Figura 3. Pirâmide etária para a população de Portugal – 2007

1.1.2 Biologia do envelhecimento

Considera-se que o “envelhecimento normal” ou senescência representa um conjunto de alterações biológicas universais que ocorrem com a idade e que não são afectadas pela doença ou pelas influências ambientais.^{1,4}

Desconhece-se ainda se os determinantes das mudanças que produzem o fenótipo do envelhecimento possuem origem comum num processo global que altere a função da célula ou do órgão ou se se trata antes de contribuições heterogéneas actuando nos diferentes sistemas em diferentes indivíduos. Estudos no âmbito da *Gerontologia* pretendem conhecer as bases celulares e moleculares das modificações relacionadas com a idade, com o objectivo último de se conseguir preservar a função durante o maior tempo possível e aumentar a longevidade.^{4,8,15}

No Quadro 1, encontram-se expostas algumas das teorias mais frequentemente enunciadas. De facto, ainda não se conseguiu identificar um modelo explicativo geral que integre as várias teorias até hoje postuladas sobre o envelhecimento do organismo, tendo em conta os diferentes níveis de abordagem e mecanismos envolvidos.

Quadro 1. Algumas teorias do envelhecimento (adaptado da referência⁴)

| ALGUMAS TEORIAS DO ENVELHECIMENTO | |
|--|---|
| Hipótese | Mecanismo de acção |
| Genética | - Programa genético activado na vida pós-reprodutiva e após evolução individual cumprida |
| Stress oxidativo | - Acumulação de dano oxidativo no DNA, proteínas e lípidos interfere com função e resposta ao <i>stress</i> |
| Disfunção mitocondrial | - Delecção no DNA mitocondrial altera processos metabólicos celulares e a adaptabilidade às modificações do meio |
| Modificações hormonais | - O declínio e a perda do ritmo circadiano na secreção de algumas hormonas causam disfunção hormonal |
| Encurtamento dos telómeros | - Declínio na capacidade das células se replicarem |
| Deficientes defesas do hospedeiro | - Falência do sistema imune na resposta a agentes infecciosos e mecanismos de hiperimunidade criam vulnerabilidade às agressões do meio |
| Acumulação de células senescentes | - Tecidos em renovação tornam-se disfuncionais perdendo capacidade de se renovar |

Com a idade, a composição bioquímica dos tecidos vai sofrendo alterações.^{4,5,15} O avançar dos anos determina uma maior variabilidade interindividual e mesmo intraindividual. Para cada parâmetro biológico avaliado, qualquer que seja a tendência da evolução da média calculada, verifica-se que a dispersão dos valores encontrados vai aumentando com o passar dos anos. Paralelamente, os mecanismos homeostáticos vão respondendo cada vez mais lentamente às agressões internas e externas, demorando a restaurar a normalidade funcional. De facto, a *alostase*, capacidade de manter qualquer função estável face a uma alteração do meio, declina com a idade. A vulnerabilidade à doença aumenta. Após a idade madura, a taxa de mortalidade aumenta exponencialmente.^{2,4,5}

A duração máxima “prevista” ou “programada” para cada uma das funções do organismo humano varia entre os 67 anos, para a acomodação da visão, e os 395 anos, para o epitélio pigmentar da retina, concentrando-se, na sua maioria, entre os 90 e os 100 anos, o que coincide razoavelmente com a longevidade, de cerca de 120 anos, actualmente aceite para a espécie humana.^{5,8} A velocidade de declínio mostra considerável variação de acordo com a natureza de cada uma das funções orgânicas, assinalável sobretudo a partir dos 30 anos de idade. Vários mecanismos, deterministas e estocásticos, deverão influenciar esta evolução ao longo da vida. A deterioração mais rápida parece ocorrer nos tecidos elásticos, suportes das funções circulatória e respiratória.^{5,8,15}

Com o envelhecimento, coloca-se frequentemente uma difícil questão nosológica, sendo por vezes impossível definir a fronteira entre o que é alteração fisiologicamente atribuível à idade e “doença”. Como interpretar as patologias comuns no envelhecimento? Serão parte integrante

do processo ou deverão ser consideradas como evitáveis? Poder-se-á viver até ao fim do “programa” determinado geneticamente sem interferência da “doença”, nomeadamente a que acarreta processos de cronicidade? Poderá vir a ser o envelhecimento um factor de risco modificável?

As patologias que acompanham o envelhecimento humano têm de característico o facto de apresentarem incidência, prevalência e gravidade crescentes com a idade, embora algumas possam ser tratadas ou mesmo prevenidas de modo razoavelmente eficaz, sobretudo no domínio das doenças cardiovasculares e osteoarticulares, assim como certos tipos de neoplasias.⁴

Os próprios conceitos sobre a normalidade de alguns valores para a idade avançada têm sofrido modificações.¹⁷ No que respeita, por exemplo, à pressão arterial, chegou a admitir-se que, aos 75 anos, um valor de 170/90 mmHg poderia ser resultante de uma adaptação fisiológica do organismo, não requerendo intervenção terapêutica. Contudo, sabe-se hoje que tal elevação reflecte o aumento de rigidez vascular, um dos factores de risco mais importantes para elevada morbidade e mortalidade cardiovascular.^{4,18} De modo semelhante, os valores de glicemia em jejum acima dos 100-110 mg/dl mostraram associar-se a maior incidência de complicações, sobretudo macrovasculares, mesmo em indivíduos idosos, pelo que se passou a considerar a fase de *pré-diabetes ou hiperglicemia intermédia*^{4,19,20} como risco cardiovascular para qualquer idade, impondo a necessidade de vigilância, correcção de estilo de vida e, quando indicada, terapêutica medicamentosa. Em contrapartida, relativamente a outros parâmetros, as recomendações internacionais definem dentro da normalidade valores e perfis diversos para os indivíduos consoante a idade atinge e ultrapassa os 60-65 anos. Assim, os critérios para intervir na história natural de algumas entidades nosológicas têm sofrido alterações e continuarão a mudar à medida que o conhecimento sobre a fisiologia do avançar da idade vai evoluindo e o número de idosos (e muito idosos) a tratar vai aumentando.

1.2 Envelhecimento e metabolismo glucídico

Desde o início do século XX, nos países desenvolvidos e sobretudo naqueles em vias de desenvolvimento,²¹ as taxas de incidência e de prevalência da diabetes *mellitus* têm vindo a aumentar para todos os grupos etários e para ambos os sexos,²¹⁻²³ embora de modo não uniforme pois, de certo modo, são condicionadas por diferentes determinantes genéticos, culturas e contextos ambientais das várias sociedades.²³

Factores como o envelhecimento da população e a ocidentalização dos hábitos de vida, passando pela adopção de um regime alimentar mais calórico, maior sedentarismo e consequente aumento de casos de obesidade, aliados a critérios de diagnóstico mais exigentes e melhoria nos cuidados de saúde, são os grandes responsáveis pelo incremento explosivo da diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2).²¹⁻²³ Esta perspectiva epidemiológica torna evidente que o envelhecimento constitui uma problemática de importância crucial hoje em dia, uma vez que os

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

indivíduos vêm a sua vida prolongada, durante a qual terão tempo de desenvolver a diabetes e conviver com ela, com grande probabilidade de sobreviver às complicações agudas mas também de sofrer múltiplas complicações crónicas.

A idade é a variável isolada que mais influencia a prevalência do dismetabolismo glucídico, em qualquer das suas categorias: anomalia da glicémia em jejum (*AGJ*), diminuição da tolerância à glicose (*DTG*) e diabetes *mellitus* (*DM*).^{19,20,23} Estudos epidemiológicos demonstram que a frequência das alterações da regulação da homeostase da glicose aumenta progressivamente com a idade até atingir um pico máximo de prevalência na proximidade dos 60-70 anos, seguindo-se eventual curta fase de planalto e subsequente declínio,¹⁹⁻²⁶ enquanto noutros estudos esta taxa continua a aumentar.^{25,28} Nas últimas três décadas, tem-se assistido a um ligeiro predomínio do sexo masculino, sobretudo até aos 69 anos,¹⁹⁻²⁸ mas os poucos estudos que focaram as taxas de prevalência em populações de idosos não encontraram disparidade significativa entre ambos os sexos,^{23,25,27} embora essa diferença possa estar presente noutros grupos populacionais, nomeadamente a partir dos 70 ou mesmo 80 anos, nestes casos com claro predomínio do género feminino, provavelmente associado à sua maior sobrevivência.²⁸ Efectivamente, o momento em que se inicia o aumento da prevalência, o modo como este aumento evolui até ao pico e subsequente declínio, bem como a sua distribuição por idade e sexo, diferem nos vários grupos estudados.^{23,28} O diagnóstico de diabetes está habitualmente presente em menos de 10% das populações estudadas abaixo dos 60 anos de idade, ronda os 10-20% para indivíduos com 60-69 anos, podendo atingir 15-20% na faixa etária mais elevada, e uma proporção equivalente possui diabetes assintomática detectada por rastreio, o que parece sugerir que o risco de diabetes ao longo da vida, nos europeus, corresponderá aproximadamente a 30-40%.^{23,28,29} A prevalência da *DTG* aumenta em paralelo com a idade, o que já não acontece com a *AGJ*, levando a que cerca de 35 a 40% dos idosos europeus apresentem algum grau de disglucemia.²⁹ Este facto torna-se extremamente perigoso pois, não se sabendo há quanto tempo o indivíduo se tornou incapaz de manter a homeostasia glucídica, se bem que assintomático, poderá ocultar a presença de importantes complicações macro- e microvasculares da diabetes.^{20,23,30}

Em Portugal, de acordo com os resultados do Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal (PREVADIAB 2009),²⁵ cerca de um terço (34,9%) da população portuguesa apresenta algum grau de disglucemia, seja diabetes *mellitus* tipo 2 (11,7%) ou pré-diabetes (23,2%), dos quais 8,2% com *AGJ*, 12,6% com *DTG* e 2,4% com ambas as alterações. De entre o total de indivíduos, 5,1% (cerca de metade dos diabéticos) desconhece sofrer da doença enquanto apenas 6,6% já o sabe. Considerou-se uma população randomizada de 5167 indivíduos estratificados por sexo e idade (20-79 anos), seleccionados aleatoriamente em 93 concelhos do país (com base no Censo de 2001). Foi considerado normal um valor de glicemia em jejum inferior a 110 mg/dl. A prevalência da *DMT2* encontrada foi superior para os homens mas

apenas para o grupo com menos de 60 anos. Entre os 60 e os 79 anos a prevalência de diabetes atingia os 26,3% (cerca de 497.485 pessoas, se resultados extrapolados para a população geral), com distribuição equitativa entre ambos os sexos; incluía-se esta percentagem nos 46,2% de indivíduos deste escalão etário que manifestavam critérios de dismetabolismo glucídico (sem abarcar, portanto, os muito idosos).²⁵ Por outro lado, contata-se que cerca de 40% dos indivíduos com diabetes diagnosticada têm idade superior a 65 anos, sendo na sua maioria (86-92%) do tipo 2²³. Os números tornam-se verdadeiramente alarmantes, exigindo a união de esforços não só dos profissionais de saúde mas obrigatoriamente também da sociedade civil!...

A ocorrência de picos esporádicos ou de grande flutuação dos valores de glicemia ao longo do dia é igualmente considerada deletéria.³¹⁻³⁶ Em Portugal, o estudo GLIPP (2009) ³⁷ mostrou que cerca de dois terços dos diabéticos teriam glicemia igual ou superior a 140 mg/ dl 2 horas após a última refeição, enquanto apenas 10,6% dos indivíduos não diabéticos apresentaram valores entre 140 e 200 mg/dl e cerca de 1,2% cifras superiores a 200 mg/dl, entrando estes últimos na categoria de diabetes não diagnosticada. Já no decorrer do ano 2007, a *International Diabetes Federation (IDF)* tinha publicado recomendações para o controlo da glicemia pós-prandial,³⁸ reconhecida como factor de risco independente para doença cardiovascular,³¹⁻³⁶ além de estar associada a outras situações como retinopatia, aumento da espessura da íntima-média da carótida, stress oxidativo, inflamação e disfunção endotelial, diminuição do volume e do fluxo sanguíneo miocárdico, processos neoplásicos e diminuição da função cognitiva nos idosos.³⁷⁻³⁸ Amplas excursões glicémicas promovem vários distúrbios metabólicos, nomeadamente activação das enzimas glicosil e galactosil transferases que, por sua vez, induzem a síntese de colagénio rico em lisina e hidroxilisina, responsável pelo espessamento da íntima, surgindo ainda modificações da membrana basal e, em consequência, diminuição do diâmetro e da distensibilidade da parede vascular, aliada a perturbações da sua permeabilidade, com particular relevância pejorativa para as arteríolas e capilares que alimentam órgãos e tecidos nobres, designadamente retina, rim, coração e vasos, cérebro e nervos.^{39,40}

Como consequência de níveis elevados de glicemia (ou mesmo de hiperlipidemia) pós-prandiais, sobretudo se associados a outros factores de risco como hipertensão arterial (HTA), obesidade e proteinúria, frequentemente no contexto de síndrome plurimetabólica, também a produção de radicais livres, a geração de produtos finais de glicosilação avançada (AGES) e a oxidação de partículas de colesterol LDL com redução do teor das HDL contribuem para acelerar processos de aterogénese, favorecendo a activação de mecanismos pró-coagulantes e podendo desencadear eventos cardiovasculares.^{5,23,29,31-36,41,42}

No idoso, o modo de apresentação de uma diabetes "*de novo*" é, na maioria das situações, sub-clínico ou atípico, de forma que algumas complicações crónicas estão já presentes à data do diagnóstico, com 10 a 20% dos casos sofrendo de retinopatia ou nefropatia enquanto cerca de 10% apresentam doença cardiovascular e neuropatia.^{23,29,39} O envolvimento

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

cardiovascular constitui a complicação mais comum da hiperglicemia e uma causa *major* de morbi-mortalidade em pessoas idosas com diabetes, sendo a doença cardíaca isquêmica responsável por cerca de metade das mortes neste grupo.²³ A diabetes agrava a taxa de mortalidade pós-enfarte agudo do miocárdio em cerca de 1,5 vezes, na fase intra-hospitalar, e em 1,4 vezes, no período pós-alta.^{23,29} Torna-se, por isso, indispensável que o médico de cuidados de saúde primários proceda a uma vigilância e seguimento atentos do seu contingente de utentes, de forma regular e pró-activa, cumprindo as recomendações de consenso para o rastreio da diabetes na população em risco, o que abarca, pelo menos, todos os indivíduos acima dos 40-45 anos de idade.^{20,29,43,44} A melhor relação custo-benefício obtém-se insistindo em atitudes preventivas, identificação precoce de situações de risco para diabetes ou mesmo pré-diabetes (*AGJ ou DTG*), reforço de medidas não farmacológicas e intervenção medicamentosa oportuna e adequada.^{43,44,53-57} Uma eficaz educação terapêutica poderá promover, na maioria dos casos, a homeostasia da glicose durante longos períodos de tempo,^{20,29,38,44,45} como o comprovam vários estudos de prevenção primária,⁴⁶⁻⁵² sobrepondo-se, em certa medida, aos condicionantes genéticos. Contudo, é de extrema importância a valoração do risco global, considerando a coexistência frequente (ou mesmo a precedência) de factores de risco não glicémicos, como a insulinoresistência, a obesidade de distribuição predominantemente central, a hipertensão arterial, as alterações lipídicas, o tabagismo, a hipercoagulabilidade, numa estratégia de abordagem particularmente individualizada, abrangente e integradora.^{20,29,58,59}

De entre os vários factores predisponentes para o aparecimento da diabetes no indivíduo idoso,^{23,43,44} salientam-se os decorrentes dos hábitos de vida bem como a componente genética, importante na determinação da susceptibilidade à doença e suas complicações.^{4,23,24,60-62} As alterações da homeostasia glucídica vão-se processando progressiva e insidiosamente ao longo do tempo, em particular a partir dos 50-60 anos de idade,^{23,25,28,63} acompanhando de certo modo as habituais variações na composição corporal de cada indivíduo (perda de água e de massa muscular, aumento de massa gorda, redistribuição do tecido adiposo e redução da estatura),⁶⁴⁻⁶⁶ mesmo na ausência de doenças intercorrentes ou terapêuticas diabetogénicas que possam precipitar uma descompensação metabólica aguda, o que explica que indivíduos idosos geneticamente predispostos venham a desenvolver diabetes apenas tardiamente e ainda que tenham cumprido sempre um saudável estilo de vida.^{4,23,24,46-51,65-67} Grande parte dos idosos sofre ainda de comorbilidades e encontra-se polimedicada (diuréticos, corticosteróides, entre outros), o que pode também contribuir para uma desregulação do metabolismo glucídico e culminar numa diabetes secundária e/ou iatrogénica.^{23,24}

Os mecanismos patogénicos que contribuem para a diminuição da tolerância à glicose no idoso incluem, por um lado, alterações na libertação de insulina em resposta a um estímulo glucídico, em consequência do envelhecimento e da redução do número de células β

pancreáticas por apoptose programada e, por outro, a resistência à utilização periférica da glicose mediada pela insulina.^{23,67-69} A magnitude do déficit de insulinossecreção é mais notória em resposta à glicose oral do que à glicose intravenosa. Isto pode ser devido em parte a uma diminuição da resposta das células β às hormonas incretinas, peptídeo insulínico dependente da glicose (*GIP*) e polipeptídeo semelhante ao glucagon (*GLP-1*), produzidas pelas células mucosas *L* e *K* do intestino em resposta à ingestão de alimentos, promovendo a secreção de insulina e reduzindo a de glucagon.^{23,69} A semi-vida destas hormonas é muito curta, sendo rapidamente inactivadas pela dipeptidilpeptidase-4 (*DPP-4*), enzima com papel importante na resposta imunoinflamatória e que, de acordo com alguns Autores, apresenta actividade aumentada em indivíduos com mais de 65 anos; não se correlacionando directamente com a idade, supõe-se estar, em parte, associada a um provável estado inflamatório basal.⁸ Para além dos factores mencionados anteriormente, a hiper glucagonemia resultante da disfunção concomitante das células α pancreáticas torna-se responsável por aumento da produção hepática de glicose, em jejum e mesmo no período pós-prandial, com concomitante redução dos níveis de *GLP-1*. A perturbação do eixo entero-insular, quer associada à idade²³ quer por mecanismos decorrentes da própria diabetes,⁶⁹ contribui assim para a perpetuação da hiperglicemia.

Numerosos estudos demonstraram que o mecanismo patogénico mais relevante, subjacente à diminuição da tolerância à glicose no idoso, consiste na resistência à insulina, impedindo a utilização periférica da glicose, provavelmente na dependência de uma perda progressiva da massa magra, com aumento relativo da massa gorda.^{64-66,70,71} Esta diminuição de massa muscular, bem como a redução do teor em água corporal, também ela favorecedora de estados de hiperglicemia, dependem fundamentalmente do processo de envelhecimento, embora as condições sócio-económicas e o estilo de vida desempenhem importante contributo na progressão do grau de disglucemia.^{23,24,63,69} O defeito preponderante na génese dos distúrbios glucometabólicos do idoso pode variar de acordo com a composição corporal do indivíduo – no obeso domina a insulinoresistência, enquanto no normoponderal é marcante o compromisso da insulinossecreção.^{23,68} As propriedades vasodilatadoras da insulina estão também reduzidas no idoso obeso, com compromisso do fluxo sanguíneo muscular e da captação periférica de glicose mediada pela insulina.²³

Em gerontes saudáveis, a eficiência da glicose para promover a sua própria utilização, na ausência de insulina, encontra-se afectada durante o jejum mas preservada em resposta a hipoglicemia.²³ Quando a diabetes está presente, esta anomalia agrava-se, podendo eventualmente melhorar com o exercício físico ou a administração de *GLP-1*.^{23,68} Em pessoas de meia-idade, cerca de 70% da captação da glicose, em situação de jejum, é obtida seguindo esta via, basicamente para suprir necessidades do sistema nervoso central; após uma refeição, ronda

os 50% a utilização da glicose não-insulino-mediada, a sua maioria pelo músculo esquelético, podendo atingir os 80%, nos casos de insulino-resistência.²³

A importância da qualidade e da quantidade de alimentos ingeridos ao longo da vida, quer relativamente à homeostasia da glicose quer ao processo de envelhecimento em si, tem sido frequentemente reforçada pelos resultados de vários estudos.^{4,23,24,46-51,58,59,72} O aparecimento de diabetes no idoso é favorecido por uma dieta rica em gorduras saturadas e açúcares simples, com baixo teor em hidratos de carbono complexos e fibras alimentares.²³ A ingestão de água é habitualmente reduzida. Foi também sugerido que a frequente carência em oligoelementos, sobretudo minerais como magnésio, zinco, selénio e crómio, e vitaminas, nomeadamente C e E, poderá ser deletéria para o metabolismo glucídico do jovem e também do idoso, condicionando uma actividade antioxidativa menos adequada.^{23,73} A produção exagerada de radicais livres de oxigénio prejudica a acção da insulina, o controlo metabólico e contribui para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares. No entanto, nem sempre a suplementação nutricional com bioelementos de acção antioxidante se acompanha de comprovada melhoria.^{68,73,74}

Há evidência crescente de que uma dieta desequilibrada pode contribuir para a patogénese da diabetes no velho e que a correcção da dieta e eventual suplementação de alguns nutrientes poderão conferir benefício terapêutico.^{23,72-75} Tal como demonstrado em vários estudos, entre outras vantagens, a actividade física regular assume também papel importante na prevenção da *DMT2*, para todas as idades.^{8,20,46-52,58,59,76}

1.3 Envelhecimento e função cardiovascular

Um dos aspectos mais característicos do envelhecimento é a heterogeneidade com que o processo se desenrola, fruto da interacção de factores intrínsecos e factores externos (estilo de vida, traumatismos ou outros processos patológicos concomitantes).^{4,5,8} A incapacidade de se isolar o papel de cada uma dessas variáveis torna impossível atribuir responsabilidade especificamente ao envelhecimento em si, ou ao efeito resultante da combinação de todos esses factores, pela maior ou menor afectação do aparelho cardiovascular. Nas pessoas muito idosas, a interpretação dos processos fisiológicos também é dificultada pela alta prevalência de doenças subclínicas.⁷⁷

Dados estatísticos mostram que a prevalência de doença cardiovascular em populações idosas é cerca do triplo relativamente a idades mais jovens^{78,79} e que a mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aumenta com a idade,^{77,80} sendo a principal causa de morte na idade avançada.⁸¹ Em 2005, de entre as patologias crónicas responsáveis por cerca de 20 milhões de óbitos à escala mundial, para idade igual ou superior a 70 anos, salientavam-se a doença cardiovascular (30%), as neoplasias malignas (13%), a doença respiratória crónica (7%) e a diabetes *mellitus* (2%), favorecidas por factores como o tabagismo e a obesidade, atingindo grande proporção nos países em vias de desenvolvimento.⁴

Apesar de estudos epidemiológicos demonstrarem que dislipidemia, diabetes, vida sedentária e factores genéticos são importantes factores de risco (FR) para a patologia cardiovascular mais frequente na nossa sociedade (doença coronária, hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica e acidente vascular cerebral),^{4,23,29,42,43} é a **idade** que se configura como factor primordial.^{4,77-79} A sua influência no aumento da incidência das doenças cardiovasculares poderá ser explicada, por um lado, por se ir assistindo ao longo dos anos a uma concentração de vários outros factores de risco (ditos "modificáveis"), geralmente de gravidade crescente, e que reflectem, em parte, a inobservância de um estilo de vida saudável; por outro lado, o envelhecimento aumenta o tempo de exposição a esse aglomerado de factores. Em última análise, as transformações anátomo-funcionais decorrentes do processo de envelhecimento de órgãos e sistemas servem como substrato para potenciar os mecanismos fisiopatológicos da doença. Algumas destas razões explicam também o facto de o envelhecimento se acompanhar de uma maior prevalência de doenças crónicas⁷⁷ como, por exemplo, a diabetes *mellitus* e a insuficiência cardíaca. Alguns estudos mostram-se controversos quanto ao valor preditivo dos factores de risco convencionais para DCV no idoso, principalmente após os 75 anos.⁸² Torna-se assim necessário conhecer as alterações anatómicas e funcionais que ocorrem em idosos aparentemente saudáveis e procurar perceber como essas alterações poderão estar associadas ao maior risco de ocorrência de eventos cardiovasculares subsequentes.

Com a explosão demográfica do século XXI e o acentuado envelhecimento global da população mundial,^{2,4,7} o pesado fardo da patologia cardiovascular nos gerontes tem vindo a assumir proporções preocupantes. Nesta população, as comorbilidades, o estado de eventual fragilidade física e psicológica, a polifarmácia, com maior propensão para toxicidade e efeitos colaterais das drogas administradas, devidas quer a numerosas interacções quer a condicionantes fisiológicos ou patológicos das suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, e o desconhecimento da real eficácia de alguns fármacos para idades mais avançadas tornam as decisões clínicas particularmente complexas, comprometendo o prognóstico e levando a um desfecho inevitavelmente sombrio.^{77,78} De facto, uma vez que os estudos randomizados excluem habitualmente doentes com patologia crónica múltipla ou avançada, acabam por não ser representativos dos idosos do mundo real. Na prática, o problema de se ter de prover cuidados médicos a uma população para a qual as bases da evidência científica, necessária para fundamentar a tomada de decisões, são ainda rudimentares ou mesmo inexistentes, tem resultado em paradoxal inércia terapêutica face ao risco e aos potenciais benefícios de uma intervenção adequada.^{78,83} Estes últimos sobrepõem-se frequentemente às possíveis complicações da terapêutica a instituir,⁸¹ demonstrando mesmo resultados mais vantajosos do que em adultos jovens.^{77,78} Perante este cenário, tendo em conta o aumento do risco absoluto subjacente conferido pela idade e a sub-utilização em idosos de terapêuticas já validadas para a restante população, impõe-se um olhar mais atento sobre os

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

estudos observacionais. Estes poderão ajudar a retirar ilações sobre o impacto destas práticas na morbi-mortalidade cardiovascular de indivíduos mais velhos,^{78,81,83,84-87} despoletando o interesse pelo estudo e aplicação de metodologias de abordagem mais eficazes.

Hipertensão arterial e diabetes *mellitus* tipo 2 são condições crónicas comuns cuja prevalência aumenta com a idade (cerca de 60 a 80% para a primeira e 18 a 21% para a segunda, após os 65 anos)^{4,77} e que se perspectiva acompanharem as crescentes taxas globais de envelhecimento populacional e de obesidade.⁴ Ambas as situações constituem risco elevado de lesão cardiovascular, comprometendo seriamente a qualidade de vida, embora nem sempre sejam encaradas e tratadas de modo criterioso no geronte pois, quanto à eficiência das medidas a adoptar, escasseiam os estudos que englobem indivíduos muito idosos e com múltiplas comorbilidades.^{4,77,83}

Em Portugal, o recente estudo AMÁLIA⁶³ apontou para uma prevalência auto-referida de HTA entre 28,5% e 34,6% da população inquirida, respectivamente após a sexta década de vida e para além da oitava; no caso da diabetes, entre 11,3% e 14,5% para os mesmos níveis etários. O sedentarismo aumentou de 78,6% para 90,8%. Assistiu-se a uma redução progressiva mas consistente do tabagismo com a idade, havendo 11,6% de fumadores entre os 60 e os 69 anos e apenas 2,7% após os 80. A hipercolesterolemia e as situações de excesso de peso e obesidade atingiram o seu máximo entre os 60 e os 69 anos, diminuindo no grupo com mais de 80 anos. No caso da hipercolesterolemia, observou-se a redução de 23,9% para 21,2% dos casos. Quanto ao excesso de peso, notou-se um decréscimo de 56,5% para 46,6% dos casos e, relativamente à obesidade, uma diminuição de 11,1% para 7,7%, nos muito velhos. Do total de indivíduos inquiridos, 7,1% tinham dois factores de risco (excesso ponderal e HTA) enquanto apenas 4,1% associavam aos anteriores a hipercolesterolemia. O estudo PAP,⁸⁵ em 2007, tinha demonstrado igualmente aumento progressivo de casos de hipertensão arterial com a idade mas uma frequência mais próxima da realidade (chamando assim a atenção para a acentuada divergência dos resultados percepcionados pelos próprios indivíduos, que frequentemente subvalorizam ou desconhecem o facto de serem hipertensos). Encontrou-se HTA em aproximadamente 60,2% dos indivíduos com idade superior a 65 anos (61,3% no sexo masculino e 59,6% para o sexo feminino), chegando a 84% naqueles com mais de 74 anos. O índice de massa corporal (IMC), a partir dos 65 anos, oscilava entre 26,5 e 27,8, incluindo-se na categoria de excesso ponderal. A pressão arterial diastólica (PAD) atingiu valor máximo entre os 55-64 anos (85 mmHg) e a pressão arterial sistólica (PAS) subiu progressivamente com a idade, atingindo a média de 150 mmHg nos inquiridos com mais de 74 anos. Os valores de PAS e PAD mostraram diferencial discretamente mais amplo no homem, tendendo a desigualdade entre os géneros a atenuar-se com a idade; para além dos 74 anos, a média foi ligeiramente superior na mulher, à custa de um valor de pressão diastólica mais elevado. À medida que se avançava nos escalões etários, diminuía a percentagem de indivíduos com pressão arterial (PA) normal e pré-

hipertensão e aumentava a proporção de HTA estadio 1 e 2.^{85,86} Com o estudo VALSIM,⁸⁷ já se tinha evidenciado a potente associação entre diabetes *mellitus* e HTA na população portuguesa, com cerca de 80% de hipertensos neste grupo de doentes, bem como a associação a outras entidades como a obesidade, sobretudo de distribuição central, a dislipidemia e a síndrome metabólica. A presença de diabetes causou grande impacto no risco de DCV, aumentando o risco de ocorrência de doença coronária em 2,23 vezes e de acidente vascular cerebral (AVC) em 2,58 vezes, sobretudo em mulheres diabéticas. No estudo EPICA (EPidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem),⁸⁴ a prevalência comunitária de insuficiência cardíaca de qualquer etiologia subiu em flecha a partir dos 59 anos de idade, de 7,63% para 16,14%, após os 80 anos. Em geral, nos diagnósticos prévios, destacavam-se a HTA (66% dos casos), a doença coronária (29%), a doença valvular (26%), a doença pulmonar (14%), o abuso de álcool (14%) e a diabetes *mellitus* (11%); a fibrilhação auricular esteve presente em 14% dos indivíduos com insuficiência cardíaca. Aproximadamente 40% dos casos diagnosticados correspondiam a função do ventrículo esquerdo (VE) conservada enquanto apenas 30% apresentavam disfunção sistólica. A primeira situação foi mais comum em mulheres idosas e hipertensas, crescendo progressivamente com a idade. Nos homens, verificou-se predomínio de insuficiência cardíaca com compromisso da função sistólica mas estabilizando a sua prevalência a partir dos 70 anos de idade. No Euro Heart Failure Survey I,⁸³ em doentes octogenários hospitalizados por insuficiência cardíaca, encontrou-se maior percentagem de indivíduos do sexo feminino, predominando situações de função ventricular esquerda conservada, anomalias valvulares, em particular a estenose aórtica, múltiplas comorbilidades (anemia, insuficiência renal, gota, artrite, infecção, doença vascular cerebral, confusão e hiponatremia) e elevada mortalidade (13,2%). Curiosamente, a concomitância de HTA, diabetes, doença respiratória ou doença cardíaca isquémica apresentou menor frequência nesta faixa etária, o que se atribuiu a maior mortalidade quando estas situações coexistiam, limitando a sobrevida. Contrariamente a idades mais jovens, este grupo de doentes era admitido, em regra, nas enfermarias de Medicina Interna ou Geriatria e não de Cardiologia, sendo estas reservadas para doentes com idade inferior a 80 anos e com compromisso de função sistólica.

Decorre assim do anteriormente afirmado que, para além da idade, também o género implica perfis distintos de DCV ao longo da vida, reflectindo disparidade no impacto causado pela influência dos factores de risco.^{88,89} Com o envelhecimento, sobretudo a partir dos 75 anos, a prevalência de hipertensão arterial, dislipidemia e hipertrofia ventricular esquerda é maior no sexo feminino,^{63,77,85} ocorrendo estas anomalias frequentemente em simultâneo. A carência de estrogénios após a menopausa contribui para maior vasoconstrição do leito vascular, através da actividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) e do aumento da sensibilidade ao sódio.⁸⁸ Também a obesidade abdominal e a diabetes atingem preferencialmente o sexo feminino em idades mais tardias.^{63,87} Será de supor então uma redução drástica do teor de elastina no tecido de suporte dos vários órgãos ou sistemas? *Redfield* e colaboradores⁹⁰

concluíram que a diminuição da complacência ou distensibilidade arterial com a idade, verificada sobretudo no sexo feminino, poderia influenciar a remodelagem ventricular, contribuindo para um aumento da rigidez sistólica e diastólica do VE.⁹³ O índice de massa ventricular esquerdo (IMVE) e a espessura relativa da parede ventricular (RWT) aumentavam de modo mais dramático na mulher, mesmo na ausência de HTA ou doença cardiovascular. Possivelmente, vários aspectos da remodelagem como o aumento da fibrose intersticial,^{90-92,94} variando com a idade e o sexo,⁹⁰ poderão explicar o aumento da rigidez ventricular-vascular combinada, concorrendo para a maior prevalência de insuficiência cardíaca com fracção de ejeção preservada em pessoas idosas, particularmente no sexo feminino.^{41,90-95}

Com o envelhecimento, a parede das grandes artérias elásticas sofre várias alterações, similares nos animais^{95,96} e nos humanos,⁹¹ sendo as principais: redução da complacência ou distensibilidade e aumento da rigidez, dilatação da luz do vaso, aumento da espessura da parede (principalmente da camada íntima), maior velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral, aumento da pressão sistólica e da pressão de pulso, maior índice de aumento (*augmentation index*) nas artérias centrais (indicador do efeito de pressão das ondas reflectidas), menor amplificação central-periférica da pressão de pulso, disfunção endotelial.^{77,91,98,99} Um dos efeitos finais desta remodelação estrutural e funcional acaba por ser o aumento da pós-carga^{41,77,89-91,100} e surge quer directamente pela diminuição da complacência arterial quer indirectamente por aceleração da velocidade de propagação da onda de pulso através do sistema vascular, promovendo o retorno precoce das ondas reflectidas sobre a parede da raiz da aorta, ainda durante a sístole, e elevando assim o nível sistólico da pressão arterial, com pico tardio.^{77,97,98} O subtipo predominante de hipertensão em adultos idosos é, portanto, a hipertensão sistólica isolada.^{77,97,98} O fenómeno da rigidez arterial levado ao extremo, já numa fase de calcificação,^{91,101} é ainda responsável pela designada "pseudo-hipertensão" do velho,¹⁰² devida a deficiente colapsabilidade dos vasos e semiologicamente evidenciada pela manobra de *Osler*.¹⁸ O espessamento da íntima, em regra documentado na aorta e nas carótidas do idoso, configura o substrato para o desenvolvimento de aterosclerose mas não é necessariamente sinónimo de aterosclerose precoce ou subclínica,^{77,91,103} não se conhecendo de modo preciso quais os factores envolvidos na sua génese. Quanto aos mecanismos de repercussão destas alterações vasculares sobre a remodelação do ventrículo esquerdo, os dados actuais são ainda controversos.⁹⁰⁻⁹⁶

Vários estudos demonstraram que, para além da pressão arterial elevada, o aumento da rigidez aórtica, a reflexão precoce das ondas arteriais periféricas e o aumento da pressão diferencial de pulso (PP) se associam de forma independente ao aumento do risco cardiovascular.^{77,91,97,98,103-105} Além dos anteriores, também o espessamento da íntima e a disfunção endotelial, em idosos aparentemente saudáveis, precedem a doença, como manifestações de um envelhecimento mal-sucedido, de elevado risco para a ocorrência de aterosclerose, doença coronária, doença vascular cerebral, insuficiência cardíaca e doença vascular periférica.⁷⁷

Segundo as actuais recomendações europeias e nacionais,^{29,106,107} manifestações subclínicas de lesão de órgão-alvo como hipertrofia ventricular esquerda, microalbuminúria 30-300mg/ 24horas, espessura da íntima-média carotídea (EIM) > 0.9mm (ou existência de placa), velocidade da onda de pulso carotídea-femoral (índice de rigidez aórtica)^{77,97} > 12m/s ou índice de pressão arterial tornozelo-braço < 0.9 constituem factores determinantes no prognóstico cardiovascular, conferindo-lhe gravidade. Existe, contudo, relação linear entre a idade e a velocidade de propagação da onda de pulso, mesmo em comunidades com baixa prevalência de HTA e de aterosclerose.^{77,108} O fenómeno da rigidez arterial associado ao desgaste da idade é considerado um factor de risco cardiovascular potencialmente reversível.⁹¹ Sendo, em parte, atribuível ao aumento da actividade das elastases e à fractura das lamelas de elastina na parede arterial, mecanismo francamente irreversível, dando lugar a fibras de colagéneo menos distensíveis, a rigidez das artérias musculares poderá envolver outros componentes susceptíveis de serem modificados por drogas vasodilatadoras, sobretudo as que actuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), e por uma melhoria da função endotelial, tal como a induzida pelo exercício físico.^{77,91} Estratégias que possam reduzir a rigidez arterial passam provavelmente por alterações do estilo de vida e por farmacoterapia dirigida. Isto significa que será possível, até certo ponto, modificar as características do envelhecimento ao agir sobre esses e outros factores, mantendo a capacidade funcional durante o maior tempo possível.

Outro factor importante a considerar no risco CV é a disfunção endotelial relacionada com o envelhecimento celular e potenciada pela convergência de múltiplos mecanismos fisiopatológicos.^{77,109,110} De entre os factores de risco prevalentes na população geriátrica capazes de desencadear e acelerar este processo incluem-se a diabetes *mellitus*, a HTA, o sedentarismo e a dislipidemia.^{77,99}

A célula endotelial do velho caracteriza-se pela presença de β -galactosidase (β -gal), marcador de senescência celular uma vez que apresenta grande afinidade pelos mediadores típicos do ciclo celular da célula envelhecida, bem como pela supressão da actividade da telomerase e desgaste dos telómeros, cujo comprimento é inversamente proporcional à idade da célula.^{5,8,77,111,112} A regulação do tónus e da complacência vascular está, em grande parte, na dependência do endotélio. Um estudo envolvendo indivíduos idosos sem outros factores de risco CV demonstrou diminuição significativa da dilatação arterial mediada por fluxo.¹¹³ A glicosilação não-enzimática de aminoácidos e proteínas origina produtos finais de glicosilação avançada (AGEs) cujo excesso no idoso e no diabético tem sido consistentemente implicado na patogénese da disfunção endotelial e no envelhecimento celular precoce com marcação pela β -gal, aumento do volume celular e apoptose.⁷⁷ A incubação de células endoteliais humanas com AGEs aumenta a síntese de espécies reactivas de oxigénio, importantes mediadores do tónus vascular, de fenómenos inflamatórios e de sobrevivência celular.^{5,96} No idoso, o *stress* oxidativo é importante, com aumento de produção de espécies pró-oxidantes, diminuição de defesas anti-oxidantes e

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

deficiente síntese de óxido nítrico (NO).^{70,74,77,96,99,114} Este desequilíbrio provoca perda da capacidade de relaxamento vascular dependente do endotélio, inflamação, trombogenicidade, activação de metaloproteinasas, acréscimo da proporção de fibras colagénicas/elásticas, da relação íntima/média e secreção de factores de crescimento com proliferação de células musculares lisas. A parede vascular do idoso torna-se assim terreno favorável ao desenvolvimento de aterosclerose, com incremento progressivo no diâmetro do vaso, na sua espessura e na sua rigidez.^{77,103}

Tal como os vasos, e em parte na dependência destes,^{90,94,95} também a estrutura e o comportamento cardíaco sofrem modificações com a idade.^{77,91,92,94-96} Se, por um lado, a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEjVE) e o débito cardíaco, em repouso, não se alteram significativamente com o envelhecimento,^{77,92,115} por outro, a diminuição da reserva funcional torna-se evidente em resposta ao esforço ou a situações de *stress*,^{77,92} inadaptação esta resultante de uma conjugação de factores, nomeadamente da diminuição da resposta β -adrenérgica,^{77,92,115} da alteração das propriedades visco-elásticas do coração e dos vasos sanguíneos,^{91,92,116,117} do compromisso do enchimento do ventrículo esquerdo^{77,118} e do aumento da pós-carga secundário ao aumento da rigidez arterial.^{91,103} A perda de retracção elástica das artérias centrais compromete a irrigação coronária durante a diástole¹¹⁵ enquanto o endurecimento arterial aumenta o consumo de oxigénio durante a sístole, ficando o miocárdio dependente de uma maior pressão de perfusão nesta fase do ciclo cardíaco, com grande vulnerabilidade para isquemia em situações de descida da pressão sistólica, deste modo agravando o prognóstico pós-enfarte agudo do miocárdio (EAM) em idosos.^{77,115} Por seu lado, a isquemia acaba por prejudicar o lusitropismo do VE.^{77,92,118-122}

Várias são as alterações anatomo-fisiológicas cardíacas atribuídas ao envelhecimento: aumento do volume dos miócitos mas diminuição do seu número por necrose ou por apoptose; acumulação de tecido elástico e de colagénico intersticial, com alteração das propriedades deste último,^{77,95,123} nomeadamente devida a ligações cruzadas não-enzimáticas; estabilidade ou discreto aumento da relação miócito/colagénico; acréscimo da espessura e da massa do ventrículo esquerdo; incremento do diâmetro da aurícula esquerda; deposição de gordura em torno do nódulo sinusal e redução do número de células do mesmo; diminuição da condução do estímulo no nódulo aurículo-ventricular e através do sistema de *His-Purkinje*; anomalias valvulares do tipo degenerativo.^{77,83,92,119}

Entidades como a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), a insuficiência cardíaca e a fibrilhação auricular sofrem incremento dramático com a idade.¹¹⁹ A prevalência da HVE também aumenta com elevação da pressão arterial, do índice de massa corporal (IMC)^{4,92,120} e na presença de diabetes *mellitus*.^{4,115,121} A HTA, a doença coronária e a infiltração tardia de substância amilóide potenciam as alterações do sistema de condução.¹¹⁹

A fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEjVE), parâmetro convencionalmente usado para avaliar o desempenho sistólico, ronda em média o valor de 65%. Idosos saudáveis, sem doença subclínica, raramente possuem FEjVE inferior a 50%.^{77,92} Contudo, a fracção de ejeção máxima diminui com a idade, durante o exercício exaustivo, mesmo em idosos sem doença manifesta ou subclínica, pela dificuldade em reduzir o volume telessistólico.^{77,118} Apesar do aumento registado no volume telediastólico, e embora o débito cardíaco seja mantido através do mecanismo de *Frank-Starling*, o resultado não é adequado por incapacidade de redução eficaz do volume sistólico final.^{77,118} O consumo máximo de oxigénio também se encontra reduzido.⁷⁷ As diferenças hemodinâmicas, no exercício, entre adultos jovens e idosos, saudáveis, reflectem a quebra da resposta β -adrenérgica ao estímulo das catecolaminas, por diminuição do número e da afinidade dos receptores a nível do aparelho cardiovascular do geronte, limitando a frequência cardíaca máxima, a contractilidade do miocárdio e a redistribuição do fluxo sanguíneo para músculos e pele, e condicionando o aumento da rigidez da aorta, com decréscimo da resposta vasodilatadora ao exercício e conseqüente incremento da pós-carga.^{77,115,117,118} O compromisso das respostas cronotrópica e inotrópica, sobreposto à elevação da pós-carga, levam assim o idoso a uma maior dependência do mecanismo de *Frank-Starling* durante o exercício intensivo, contando com a dilatação do ventrículo na diástole para a manutenção do débito cardíaco.^{77,118} Entretanto, alguns factores não-cardíacos, frequentes no indivíduo não treinado, contribuem para a menor tolerância ao esforço no idoso: excesso ponderal,¹¹⁵ diminuição da massa musculoesquelética, fadiga muscular, doença articular degenerativa, diminuição da capacidade vital e aumento da sensação de dificuldade respiratória.^{8,77} A atenuação da resposta ao estímulo α -adrenérgico nas arteríolas periféricas impede o aumento de resistência periférica de adaptação ao ortostatismo, favorecendo a ocorrência de hipotensão postural.¹¹⁵

A função diastólica depende essencialmente da capacidade de relaxamento do miocárdio e da distensibilidade do ventrículo esquerdo.^{77,115,118} O pico de velocidade máxima de enchimento inicial do ventrículo esquerdo diminui progressivamente após os vinte anos e, por volta da oitava década de vida, essa redução atinge os 50%.^{77,92} No entanto, no adulto e no idoso saudável, a fase final da diástole conta, em regra, com o contributo de uma sístole auricular esquerda vigorosa. O índice de volume ventricular telediastólico mantém-se, assim, semelhante ao de indivíduos mais jovens, em repouso, podendo superá-lo durante o exercício.^{77,118} O aumento da contracção auricular acompanha-se de hipertrofia e dilatação da aurícula esquerda, predispondo à fibrilhação auricular.⁷⁷ As propriedades sistólicas e diastólicas do VE, quer activas quer passivas,^{117,122} sofrem influência da modificação das características de diferentes estruturas, como miócitos, vasos, nervos e matriz extracelular, nomeadamente da razão miócito/colagénio e da quantidade, fenótipo, distribuição e pontagem desse colagénio.^{77,115,118,122,123} A expressão de ARN mensageiro para os tipos I e III de colagénio fibrilar encontra-se aumentada, bem como a razão tipo I/tipo III,^{77,95,124-126} na sequência do incremento da pós-carga, da hipertrofia cardíaca,

da activação do eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA) e sofrendo ainda influência de eventuais fenómenos pró-inflamatórios.^{77,95,122,123,126-128} O aumento da pós-carga e a hipertrofia cardíaca, aliados à diminuição da distensibilidade do VE, contribuem para o prolongamento do tempo de contracção e de relaxamento das suas paredes, com compromisso da normal capacidade de enchimento desta cavidade,^{92-95,115-118,125} o que resulta em elevada pressão telediastólica do VE para um menor volume telediastólico, predispondo o idoso para a insuficiência cardíaca do tipo diastólico.^{77,84,92,118,124,125,129,130} A deficiente remoção do cálcio citosólico durante a despolarização, sobretudo por diminuição da actividade da Ca^{2+} ATPase (cálcio adenosina trifosfatase) da bomba de cálcio do retículo sarco-endoplasmático (SERCA2a),^{77,92,118,124-126,129,131} prolonga a contracção sistólica do músculo cardíaco^{77,117} e dificulta o seu relaxamento na proto-diástole.^{77,129,131}

Em suma, as modificações do aparelho cardiovascular com o decorrer da idade – como sejam o aumento da espessura e da massa ventricular esquerda, o compromisso do relaxamento e da distensibilidade do VE, a diminuição da resposta adrenérgica, a dificuldade no incremento do débito cardíaco durante o exercício e as frequentes alterações de ritmo – comprometem a reserva funcional do coração no idoso e alteram o limiar de sintomas, bem como a gravidade e o prognóstico das doenças cardiovasculares.^{77,118,125,129}

Na idade avançada, paralelamente com as alterações fisiológicas registadas e servindo-lhes de substrato,^{91,132} coexistem diversos processos patológicos susceptíveis de cronicidade, frequentemente ainda em fase subclínica. A sua identificação precoce, com eventual recurso a exames auxiliares de diagnóstico, possibilitando atitudes de prevenção e/ou terapêuticas adequadas, pode revestir-se de importante significado prognóstico.^{91,132-135} Salienta-se que a prevalência de doença cardiovascular subclínica, no idoso, pode igualar ou mesmo ultrapassar a da doença clinicamente manifesta.^{136,137} Evidências epidemiológicas apontam a diabetes, a dislipidemia, a HTA, a obesidade, a síndrome metabólica,^{65,66,85,87,132,139,140} a fibrilhação auricular,^{77,141} o tabagismo, o sedentarismo^{132,139,140} e determinados factores genéticos^{60-62,108,142} como premonitores de envelhecimento mal sucedido.^{82,132,138} Do mesmo modo, outros indicadores de doença subclínica, não convencionais, como a rigidez aórtica,^{91,97,102,104} a pressão de pulso,^{91,102,103} a velocidade da onda de pulso,^{91,105,106} o índice tornozelo-braço,^{106,132,143} o espessamento médio-intimal carotídeo,^{103,106,132} a presença de cálcio coronário,^{101,132,143} a hiper-homocisteinemia,^{132,144} a disfunção endotelial^{99,113} e o *stress* oxidativo^{74,114} concorrem para o desenvolvimento de doença cardíaca isquémica, doença vascular cerebral, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca.^{132,136,137,139,140,145,146} Contudo, nenhum dos factores ou marcadores de risco atrás mencionados parece superar o envelhecimento como principal predisponente à patologia cardiovascular, pelo elevado risco absoluto que lhe é inerente.^{91,132,147} Em termos de risco relativo, o impacto dos diversos factores atenua-se com a idade,^{82,132} mas a elevada prevalência destas patologias crónicas, no geronte, aumenta o risco

atribuível a cada factor *de per si* bem como o número de eventos com ele relacionados.^{132,147} A presença de múltiplos factores potencia o risco remanescente de um evento, mesmo para idades muito avançadas.¹³² Em contrapartida, o Cardiovascular Health Study¹³⁴ colocou em evidência o valor protector do colesterol HDL e do exercício físico na prossecução de um envelhecimento sadio, bem sucedido.^{91,147,148} Também a abstenção tabágica e a evicção do consumo excessivo de bebidas alcoólicas contribuem para diminuição do risco cardiovascular e melhoria da qualidade de vida.^{132,147,149}

Por conseguinte, a doença subclínica constitui situação peculiar dos idosos e merece valoração especial, uma vez que os vários processos fisiopatológicos vão interagindo de forma insidiosa, ampliando-se mutuamente em termos de morbilidade, mortalidade e inerentes custos.^{115,127,132,136} Assim acontece com as alterações próprias do **envelhecimento** que resultam no aumento da vulnerabilidade para desenvolvimento de **insuficiência cardíaca** e de **diabetes mellitus**, redundando numa trilogia ameazadoramente catastrófica, embora potencialmente evitável. A coexistência de diabetes e insuficiência cardíaca, situação comum e incapacitante,¹⁵⁰⁻¹⁵² implica assim prognóstico particularmente reservado no idoso penalizando quer a qualidade de vida quer a sobrevida.

De acordo com a mais recente definição da ESC¹⁵¹ e corroborada pela actualização de *guidelines* da ACC/AHA de 2009,¹⁵² a insuficiência cardíaca (IC) consiste numa síndrome clínica complexa que pode resultar de qualquer anomalia cardíaca estrutural ou funcional que perturbe a capacidade de enchimento ou de ejeção de sangue pelo ventrículo, prejudicando o necessário fornecimento de oxigénio aos tecidos metabolizantes. As manifestações clínicas principais de IC são dispneia, fadiga (limitantes da tolerância ao exercício) e retenção de fluídos que pode conduzir a congestão pulmonar e edema periférico. Segundo as fontes já referidas, a denominação "insuficiência cardíaca" não é equivalente a cardiomiopatia ou a disfunção do VE; estas descrevem possíveis razões estruturais ou funcionais para o desenvolvimento de IC. De facto, praticamente todas as formas de doença cardíaca podem levar a síndrome de IC. A diabetes *mellitus* é considerada nestas *guidelines* como causa comum de doença do miocárdio, independentemente da existência de doença coronária, embora raramente esse facto seja tido em conta pela maioria dos clínicos. A etiologia deve portanto ser sempre investigada e o tratamento preferencialmente dirigido à causa subjacente e ao espectro fisiopatológico implicado na síndrome.^{29,151,152}

Citando de novo o estudo EPICA,⁸⁴ realizado em 1998, a prevalência média de 4,36% de casos de insuficiência cardíaca, encontrada na população portuguesa com mais de 25 anos, cresceu exponencialmente a partir dos 50 anos de idade, chegando a atingir os 16,14% em octogenários. Resultados semelhantes foram encontrados no Cardiovascular Health Study.¹⁵³ No que concerne à tipologia considerada no estudo anterior,⁸⁴ 40% dos casos de insuficiência cardíaca na comunidade mantinham função sistólica preservada, 30% decorriam de disfunção

sistólica, 16% correspondiam a patologia valvular, 11% a insuficiência cardíaca direita, 2% tinham origem multifactorial e 1% dependia de afecção do pericárdio. Em análise posterior,¹⁵⁴ tornou-se evidente que a identificação de insuficiência cardíaca possível ou provável em 1058 indivíduos, através da aplicação de questionário clínico de Boston¹⁵⁵ (*score* >3), encontrou tradução ecocardiográfica de disfunção cardíaca em repouso em 551 dos casos, embora cerca de 264 não apresentassem anomalias no ecocardiograma, tratando-se predominantemente de mulheres obesas idosas e menos afectadas por doença coronária. O estudo concluiu que estas situações de diagnóstico de presunção de insuficiência cardíaca não confirmada por critérios ecocardiográficos convencionais teriam levado a erro de diagnóstico e consequente instituição incorrecta de medicação, embora tal ilação seja discutível dado não ter sido testada a tolerância ao esforço nem aplicados critérios de diagnóstico de imagem mais abrangentes.¹⁴⁵

De facto, a insuficiência cardíaca afecta preferencialmente indivíduos idosos, tornando-se a síndrome cardiovascular mais prevalente nesta população, com mais de 50% das hospitalizações ocorrendo após os 75 anos de idade; de entre os indivíduos internados por IC, cerca de 80% são idosos.^{84,145,151-154,156} No estudo Euro Heart Failure Survey II, a diabetes surgiu como comorbilidade frequente no idoso internado por IC mas foi a única a apresentar percentagem inferior para idade superior a 80 anos.¹⁵⁷

Quando sobrevém insuficiência cardíaca no idoso, esta é muitas vezes subdiagnosticada ou de diagnóstico tardio, por evolução insidiosa, longa fase subclínica, e pela presença de sintomas e sinais pouco típicos, frequentemente atribuídos ao factor idade ou a doenças concomitantes.^{145,151,152,158,159} Depois de estabelecido o diagnóstico, a causa deve ser determinada pois, mesmo na idade avançada, a terapêutica deve dirigir-se à etiologia subjacente, bem como ao tipo de disfunção ventricular.¹⁵⁷ No idoso assintomático, é frequente o compromisso do enchimento ventricular decorrente de alterações quer das propriedades elásticas passivas do ventrículo quer da fase de relaxamento activo, tornando-se sintomática perante situações de *stress* ou outros factores agressores.^{145,150,151} No entanto, vários Autores têm demonstrado que a actividade física atenua e reverte as alterações da função diastólica o que pode significar que estas alterações não são apenas dependentes da idade mas também secundárias a outros processos condicionantes.^{118,160}

1.4 Influência da hiperglicemia na função cardíaca com o passar dos anos

No que diz respeito à prevalência conjunta de diabetes e insuficiência cardíaca, poucos dados são conhecidos.²⁹ O estudo de *Reykjavic* mostra que a prevalência combinada ronda os 0,5% nos homens e os 0,4% nas mulheres, aumentando com a idade. A insuficiência cardíaca foi detectada em 12% dos diabéticos contra apenas 3% dos não-diabéticos. Verifica-se assim uma estreita associação entre a diabetes e a IC.¹⁶¹ A disfunção isquémica do VE sofre prognóstico reservado se coexistir a diabetes, com incremento da mortalidade CV.¹⁶² A sobrevida

diminui significativamente com a presença concomitante de ambas as patologias, mesmo após ajuste para outros factores de risco CV e doença cardíaca isquémica.¹⁶³

Relativamente à incidência de combinação de ambas as patologias, a informação disponível também é escassa.²⁹ No estudo de *Framingham*, ao longo de um período de dezoito anos, a insuficiência cardíaca duplicou entre os homens e quintuplicou entre as mulheres com diabetes, quando comparada com doentes sem diabetes.¹⁶⁴ Numa população de idosos italianos com insuficiência cardíaca, a incidência de diabetes foi de 9,6% por ano,¹⁶⁵ enquanto na população geral ronda habitualmente 4/1000 pessoas-ano.¹⁶⁶

De facto, constata-se na prática clínica que um episódio de descompensação de insuficiência cardíaca pode evidenciar frequentemente hiperglicemia ou uma diabetes *de novo*, assim como uma diabetes mal controlada poderá despoletar uma crise de insuficiência cardíaca aguda, mesmo em indivíduos jovens.

Tanto a hiperglicemia mantida como os surtos de hiperglicemia transitória constituem poderosos factores de risco para incremento da mortalidade cardiovascular em doentes com disfunção ventricular esquerda nomeadamente devida a doença cardíaca isquémica.¹⁶²⁻¹⁶⁷

O ensaio DIGAMI 2¹⁶⁸ confirmou que os níveis de glicose são por si mesmos um forte indicador de mortalidade a longo prazo pós-EAM em doentes com DMT2, com um aumento de 20% na mortalidade a longo prazo resultante do aumento de apenas 3 mmol/L na glicose plasmática. No entanto, os dados revelados recentemente pelo estudo NICE-SUGAR¹⁶⁹ (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation*) vêm alertar para o facto de que um controlo rigoroso dos valores de glicemia (abaixo de 144mg/dl) em indivíduos críticos, sobretudo idosos, poderá ter efeitos deletérios (perturbações do ritmo e insuficiência cardíaca, entre outros) com conseqüente aumento da mortalidade cardiovascular. Desconhece-se ainda se o miocárdio do doente crítico poderá necessitar de um consumo extra de glicose, através dos receptores GLUT1,¹⁷⁰ como forma de resposta ao *stress*, mas parece haver de facto algum efeito protector nesta alteração transitória da homeostasia da glicose com elevação aparentemente reactiva dos seus níveis circulantes.

A DMT2 é, desde o início, uma doença multifactorial, caracterizada por alteração da sensibilidade dos tecidos à insulina (fígado e tecidos periféricos insulino-dependentes: músculo e tecido adiposo), com resultante elevação do valor da glicose circulante.^{68,69,171} A perturbação da insulino-secreção, por disfunção da célula β pancreática neste tipo de diabetes, surge também precocemente, podendo mesmo estar na origem de outras anomalias, em particular da deficiente sensibilidade à insulina.^{68,69,172} Primeiramente, é representada pelo atraso, diminuição e mesmo desaparecimento do pico inicial de insulino-secreção. Progressivamente, diminui também a segunda fase de insulino-secreção, conduzindo a uma diabetes globalmente insulino-dependente.^{68,69,17} As alterações precoces do primeiro pico têm conseqüências directas consideráveis sobre a

regulação da glicemia pós-prandial, enquanto a glicemia em jejum se relaciona com o grau de insulino-secreção basal. Também a fraca sensibilidade do fígado e dos tecidos periféricos à insulina contribuem para o agravamento da hiperglicémia resultante do déficit de insulino-secreção.¹⁷⁰⁻¹⁷³ A existência de um excesso de massa adiposa aliada à redução da massa muscular, situação típica no idoso, representa um factor suplementar de insulino-resistência.¹⁷⁴ Uma vez a hiperglicemia estabelecida, a sua "toxicidade" completa o círculo, agravando os defeitos de acção da insulina e da sua secreção, até certo ponto de um modo reversível.^{69,175} Às anomalias de insulino-secreção e de insulino-sensibilidade, acrescentam-se actualmente outros fenómenos com papel de destaque na génese e perpetuação da hiperglicemia da DMT2: a própria hiperglicemia, a taxa de ácidos gordos livres circulantes (AGL)¹⁷⁶ e a hiperglucagonemia.^{69,177}

A concentração de glicose no sangue, em jejum e em resposta a uma sobrecarga glucídica ou a uma refeição (se possível ao longo do tempo, como nos pode informar a auto-vigilância do perfil glicémico de cada diabético), é ainda um parâmetro indispensável para o diagnóstico de diabetes e para a monitorização do controlo glucometabólico.^{20,178}

Dos restantes marcadores, destacam-se sobretudo os que reflectem o equilíbrio metabólico a médio ou a longo prazo: Hemoglobina glicada ou glicosilada (HbA_{1c}, através da glicosilação da globina, permite-nos a apreciação do nível glicémico médio nos dois a três meses anteriores à análise)^{178,179} e fructosamina (grupo de proteínas séricas, glicosiladas em função dos valores de glicemia, "memorizando" as suas variações nas duas a três semanas anteriores à análise).¹⁸⁰ A HbA_{1c} é o parâmetro de uso corrente, existindo expectativas relativamente à sua correlação com o controlo glucídico e complicações cardiovasculares, embora sobre este aspecto os resultados sejam actualmente ainda controversos.^{20,55-57,181,182} Ambos os doseamentos apresentam limitações, sobretudo devido às variações metodológicas interlaboratoriais e susceptibilidade a interferências externas (ex.: coexistência de hipoproteïnemia; hemopatias; níveis séricos elevados de radicais livres).^{183,184} O valor sérico de 1,5-anidroglicitol parece ser uma alternativa promissora, contudo não se encontra ainda devidamente padronizado.¹⁸⁵

O doseamento dos lípidos sanguíneos, sobretudo dos triglicerídeos e dos ácidos gordos livres circulantes, poderá servir de indicador do controlo glicémico, relacionando-se estreitamente com o valor de glicemia.^{176,186-188} Questiona-se presentemente se os seus níveis no período pós-prandial não terão ainda um valor preditivo superior, tanto do grau de controlo metabólico como das complicações crónicas da diabetes.¹⁸⁹⁻¹⁹¹

O valor da insulina plasmática, quer em jejum, quer em resposta a uma sobrecarga glucídica ou a uma refeição teste, poderá também contribuir para uma melhor caracterização do quadro dismetabólico da DMT2.^{171,173} No entanto, a partir dos finais da década de oitenta, tem sido colocado enfoque especial no papel da pró-insulina (molécula precursora da insulina) ou dos

seus intermediários metabólicos, sobrepondo-se de certo modo ao estatuto até agora atribuído à hiperinsulinemia.¹⁹² Aqueles encontram-se habitualmente elevados nos doentes com DMT2 (sobretudo associados a obesidade) e este facto parece ser determinante ao mostrar correlação com a hiperglicemia e com outros factores de risco de doença coronária.^{193,194} O aumento dos peptídeos pró-hormona está no entanto ausente nos estados de insulinoresistência primária, tal como a obesidade isolada.¹⁹⁵ Os métodos de doseamento de insulina até agora utilizados (*radio-immunoassay*, RIA), com possibilidade de reacções cruzadas com a pró-insulina e seus intermediários metabólicos,¹⁹⁶ acabaram por sobrevalorizar o papel da hiperinsulinemia, em detrimento de uma real hipoinsulinemia.^{194,197} O mesmo não acontece se for utilizado o método imunorradiométrico (IRMA) o qual doseia apenas a insulina plasmática.¹⁹²

A razão molar pró-insulina/insulina mostra valores elevados em indivíduos diabéticos. No período pós-prandial, esta relação aumenta significativamente, correlacionando-se positivamente com valores crescentes de hiperglicemia em jejum, já que, por um lado, a secreção de pró-insulina aumenta ou se mantém e a resposta insulínica diminui face ao estímulo glicosado, para valores já elevados de glicémia basal.^{193,198,199} No diabético tipo 2, o compromisso de secreção de insulina e uma resposta pró-insulínica normal em resposta à hiperglicemia foi confirmada pelo estudo de *Levy* e colaboradores.¹⁹³

Com respeito ao prognóstico cardiovascular, este parece colocar-se precocemente em todo este processo, muito antes do estadio de diabetes ter sido diagnosticado.²⁰⁰⁻²⁰³ Para isso concorre um padrão de risco aterogénico que poderá acompanhar o desenvolvimento de DMT2, mesmo na sua fase subclínica ou de pré-diabetes.^{204,205} Os factores responsáveis pelo restante aumento de risco não são bem conhecidos mas um dos candidatos apontados será mesmo a hiperglicemia.^{32,53-59,206,207}

Várias hipóteses têm surgido para explicar os mecanismos através dos quais a hiperglicemia, seja numa forma crónica ou mesmo aguda, poderá provocar efeitos nefastos sobre os tecidos²⁰⁸⁻²²⁰ nomeadamente a nível do sistema cardiovascular:

- **Glicosilação não enzimática de proteínas** extracelulares e intracelulares, circulantes e estruturais, gerando produtos finais de glicosilação avançada (AGEs), espécies reactivas de oxigénio,^{208,210} e proteínas modificadas por produtos finais de glicosilação avançada (AGEs) com receptores na membrana basal, nas células e matriz vasculares, interferindo na função endotelial, na acção do óxido nítrico, na integridade do DNA e promovendo o entrecruzamento do colagénio.²²¹ A formação de AGEs resulta de rearranjos, na sequência de processos de desidratação progressiva, condensação, fragmentação e oxidação.²¹⁰

A albumina glicada leva a albuminúria e a disfunção endotelial; a glicação da membrana dos glóbulos vermelhos torna-os dificilmente deformáveis; as LDL glicadas são menos

facilmente reconhecidas pelos seus receptores, aumentando a formação de células espumosas (*foam-cells*) e são mais susceptíveis à oxidação, para além de estimularem a agregação plaquetária; a glicação das HDL impede que se processe normalmente a remoção e o transporte do colesterol; a glicação da fibrina e das membranas plaquetárias interfere na homeostase vascular.²¹¹

- **Metabolismo aumentado da glicose via aldose-redutase**, com acumulação de sorbitol e redução da concentração intracelular de mioinositol, diminuindo igualmente a actividade da $Na^+/K^+-ATPase$. Consequentemente, altera-se o equilíbrio *redox* intracelular e aumenta a sua pressão osmótica.^{213,214}
- **Aumento da síntese *de novo* do diacilglicerol**,^{209,213} a partir de intermediários da glicólise o qual, juntamente com a elevação do cálcio livre intracelular, promove a activação subsequente da **via da proteína-kinase C** (da qual existem vários isotipos, de acordo com o sector vascular em causa, encontrando-se no miocárdio o tipo β -II).²¹⁵

Esta enzima comporta-se como regulador-chave de importantes funções vasculares anormais na diabetes:^{209,216,222} expressão aumentada de proteínas na matriz, tal como o colagénio tipo IV e a fibronectina; aumento da permeabilidade endotelial; síntese de prostanóides, factores de crescimento e endotelina, com acção vasoconstritora; diminuição na produção de substâncias vasorrelaxantes (em particular a prostaciclina e o óxido nítrico); contracção celular; alterações degenerativas das células endoteliais; produção de membrana basal e aumento da sua permeabilidade; produção de outras hormonas e de factores de crescimento e proliferação celulares. A activação da proteína-kinase C promove igualmente o aumento da actividade de oxidases,^{209,212} contribuindo para o aumento da oxidação das proteínas e lípidos.^{212,218}

- As propriedades antitrombóticas e fibrinolíticas do endotélio saudável estão também afectadas na diabetes e essa **disfunção endotelial**, com um aumento de expressão de moléculas de adesão, pode acelerar a coagulação intravascular.^{217,219}

Alguns inibidores selectivos de passagens-chave nestas vias alternativas^{74,209,210,213,218,209,223} promoveram melhoria das anomalias vasculares em animais diabéticos,^{209,224} estando em curso vários ensaios clínicos.

Dando ênfase a estas teorias, tanto a equipa de *Fuller* através do inquérito de *Whitehall*²²⁵ como o trabalho de *Scheidt-Nave* e colaboradores²²⁶ revelam que o risco de mortalidade cardiovascular se multiplica com a elevação do valor da glicemia, quer em jejum, quer duas horas após carga glicosada e isto poder-se-á atribuir quer aos efeitos tóxicos directos quer indirectos dos elevados níveis de glicose circulante. Também *M. Muggeo* e colaboradores²²⁷ concluíram que diabéticos idosos não-insulino-dependentes têm risco aumentado de morte por

doença cardiovascular quando apresentam grande variabilidade nas concentrações sanguíneas de glicose, o que leva a supôr que as lesões vasculares poderão ser devidas não só a um efeito patogénico crónico da hiperglicémia mas também à sobreposição de efeitos agudos precipitantes.

Os resultados do DCCT (*Diabetes Complications and Control Trial*) provaram que, para a DMT1, a hiperglicemia era o contributo major na doença microvascular e que o seu controlo intensivo diminuía significativamente o risco.^{53,54} Relativamente à DMT2, o UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) evidenciou melhoria do prognóstico de sobrevida e de qualidade de vida quando se praticava um controlo glicémico intensivo, reduzindo as taxas de complicações macro e microvasculares, mantendo-se esta protecção tanto mais tempo quanto mais precoce e mais eficaz fosse a intervenção, e mesmo depois do término desta, criando assim o conceito de *memória* ou *legado* metabólico.⁵⁵⁻⁵⁷ Também o estudo Steno 2 demonstrou mais-valia sustentada decorrente de um favorável controlo glicémico, no contexto da abordagem multifactorial do risco CV.^{58,59} Contudo, não há ainda estudos de grande escala dirigidos ao diagnóstico e à evolução da cardiomiopatia diabética, sendo frequentemente subvalorizada nos trabalhos até à data apresentados.

Por outro lado, um controlo glicémico melhorado, ao ponto de atingir a euglicemia, poderá reverter algumas lesões de glomerulopatia em animais, embora não se assista ao mesmo efeito na retinopatia.^{228,229} Provavelmente se deverá esta diferença a alterações metabólicas paralelas à hiperglicemia ou decorrentes da mesma, mas com mecanismos diferentes de acordo com as características dos tecidos lesados²⁰⁹ (por exemplo: o sorbitol fixa-se preferencialmente na retina, embora o seu papel nas células vasculares não seja claro; existem diferentes tipos de proteína-quinase C, apresentando selectividade de órgão). No entanto, a expressão aumentada do gene regulador da matriz proteica induzida pela hiperglicemia persiste por várias semanas após restauração da normoglicemia, bem como as próprias alterações da função celular.²³⁰ Poderá haver nesse caso necessidade de períodos de observação mais longos como é demonstrado no estudo de *Hansen* e colaboradores (Oslo Study) com evolução favorável da retinopatia ao fim de sete anos, melhorado o controle glicémico.²²⁹ Não existe igualmente consenso sobre a reversibilidade das lesões miocárdicas em resposta à correcção dos valores metabólicos pois, para alguns autores,^{231,232} não houve qualquer melhoria dos parâmetros cardíacos analisados enquanto que, para outros,^{233,234} se encontrou evolução favorável quer do compromisso sistólico quer do diastólico, sobretudo na ausência de microangiopatia associada. No entanto, a escolha do período de observação e das características das populações diabéticas analisadas, bem como outros factores com possível repercussão sobre o miocárdio ou o tipo de metodologia utilizada, poderão de algum modo explicar a divergência dos resultados obtidos.

Um estado de disglucemia progressiva até à hiperglicemia mantida tem sido relacionado com incidência e mortalidade igualmente crescentes por doença cardiovascular.^{211,225,226} Nalguns

estudos visando a função ventricular esquerda, em indivíduos com intolerância à glicose, com glicemia normal em jejum mas valor superior a 140mg/dl 2 horas após estímulo glicosado, foi demonstrada maior frequência de alterações electrocardiográficas e de manifestações de doença arterial.^{226,235}

A evidência de que existe estimulação directa das células endoteliais pela glicose poderá suportar a hipótese de que os picos de hiperglicemia pós-prandial são importantes no desenvolvimento de complicações vasculares precoces e não apenas a hiperglicemia crónica.^{31,32-36,40,42,236} Os mecanismos pelos quais a hiperglicemia aguda exerce os seus efeitos está ainda por definir, embora a produção de radicais livres possa estar implicada (através da glicação lábil, auto-oxidação da glicose e activação intracelular das vias dos polióis).^{237,238} Esta hipótese é reforçada pelo facto dos antioxidantes poderem contrariar alguns dos efeitos induzidos pela hiperglicemia aguda, como vasoconstrição e activação da coagulação.^{74,238}

Resultados do estudo DCCT,²³⁹ procurando a relação entre HbA_{1c} e o risco de complicações, concluíram que o valor da hemoglobina glicosilada não é a expressão mais completa do grau de hiperglicemia. Outras características do controle glucídico, não reflectidas por este parâmetro, poderão adicionar ou modificar esse risco vascular. Por exemplo, o risco de complicações pode ser altamente dependente da extensão das excursões da glicemia pós-prandial.^{31,33-36,42,237,240,241} Também as oscilações da glicemia em jejum, ao longo do tempo, serão susceptíveis de se associar a agravamento do prognóstico vascular.²²⁷

Tal como no sector vascular, a hiperglicemia parece actuar sobre o miocárdio de dois modos: agudo e crónico.

Alguns estudos demonstraram que as descompensações hiperglicémicas agudas (cetoacidose e hiperosmolaridade) condicionam alterações de contractilidade cardíaca, taquicardia, HTA,²⁴² as quais regridem após fluidoterapia e administração de insulina.²⁴³ Especula-se se o efeito vasodilatador desta hormona (apesar da sua acção anti-natriurética) ou a redução do componente osmótico do plasma, entre outros, serão os responsáveis por esta melhoria.²⁴⁴⁻²⁴⁶ Desconhece-se no entanto qual o resultado *a posteriori* destas agressões ou se a recuperação funcional corresponde de facto a uma reconstituição tecidual *ad integrum*.

Quanto ao efeito crónico da hiperglicemia sobre o músculo cardíaco, parece haver um grau progressivamente maior de disfunção cardíaca relacionado com os valores crescentes de glicemia, passando pela intolerância à glicose, até ao estadio de diabetes, como aliás é observado noutros quadros de lesão vascular.^{207,241,247} Há também um maior consenso à cerca do atingimento cardíaco na DMT2 do que na DMT1.²⁴⁸ Estão descritas, sobretudo para a DMT2, alterações iniciais da função diastólica,²⁴⁹ com subsequente diminuição da fracção de ejeção e menor capacidade perante o esforço²⁴⁸ até à insuficiência cardíaca instalada, clinicamente evidente²⁵⁰ e de reversibilidade discutível, mesmo conseguindo controlo metabólico adequado.

Outros estudos²⁵¹ demonstram aumento de fracção de ejeção em repouso, durante o período de hiperglicemia em relação ao estado de normoglicemia.

O doseamento de hemoglobina glicosilada ou da sua sub-fracção A_{1c}, como média integrada dos valores de glicemia em jejum e pós-prandial nos três meses que o antecedem, não tem mostrado correlação constante fidedigna com as alterações cardíacas encontradas.^{227,230-233,252} O seu valor parece reflectir apenas de modo grosseiro a variabilidade no tempo dos valores de glicemia.²³⁹ A fructosamina, outro dos conhecidos parâmetros de controle glicémico, relacionado com os valores de glicemia das três semanas anteriores ao teste, não tem sido habitualmente usada nos estudos sobre função cardíaca.

O papel da hiperinsulinemia como mediador potencial de doença cardiovascular tem sido calorosamente debatido. Originalmente, esta noção baseou-se na associação entre níveis séricos elevados de insulina e doença cardiovascular em populações não diabéticas, bem como no potencial aterogénico da insulina, tanto *in vitro* como em experimentação animal.^{200,211,253,254} Esta relação é naturalmente confundida pela associação da hiperinsulinemia com outros factores de risco (obesidade, HTA e hiperglicemia).^{253,254} Apesar de se ter identificado a hiperinsulinemia e a insulinoresistência como factores de risco independentes para doença cardiovascular,²⁵⁵ o seu papel específico na etiopatogenia da doença cardíaca é pouco compreendido.²¹¹

Os tecidos vascular e cardíaco são insulino-responsivos e flutuações na sensibilidade à insulina e na sua homeostasia poderão afectar a acção desta hormona localmente a vários níveis: regulação do crescimento celular, síntese proteica e produção de ácido nítrico.²⁰⁹ Por outro lado, verifica-se que a insulina possui efeitos aterogénicos e anti-aterogénicos. O aumento da acção da insulina associado à hiperinsulinemia contribui para a aterogénese através da hiperplasia das células musculares lisas, aumento da síntese proteica da matriz extracelular (por exemplo, do colagénio tipo IV), aumento dos níveis de LDL densas e pequenas e do inibidor 1 do activador do plasminogénio com redução da fibrinólise.^{209,254,255,257-259} Possui ainda uma acção anti-natriurética cujas implicações são pouco compreendidas dado que não resulta habitualmente em HTA se a insulina está em défice, mas o que poderá acontecer se esta apresentar níveis excessivos mantidos.^{244-246,260} Pelo contrário, a acção vasodilatadora da insulina é bem conhecida e há evidência de que este efeito possa ser parcialmente mediado pelo óxido nítrico.²⁶¹ Esta substância parece ter funções anti-aterogénicas – supressão da expressão de moléculas de adesão e inibição da migração ou crescimento das células musculares lisas promovendo um aumento da contractilidade cardíaca, quando em concentrações fisiológicas.²⁶²

A neuropatia autonómica pode também contribuir para disfunção sistólica e diastólica, devido à diminuição de estimulação simpática.²⁶³ No entanto, estudos há em que se demonstra compromisso da função ventricular por hipertonia simpática na DMT2,²⁶⁰ decorrente de um

estado de hiperinsulinismo associado mas que não se pode dissociar do efeito da própria hiperglicemia.^{244,252}

Sendo assim, informação sobre o equilíbrio das acções da insulina nos estados de insulinoresistência é importante. Alguns relatórios mostram,²⁰⁹ por exemplo, que a capacidade da insulina para induzir vasodilatação é baixa nas situações de insulinoresistência e diabetes. Também a hiperglicemia e citocinas, como o factor de necrose tumoral, podem alterar a expressão e funcionalidade do receptor da insulina,^{209,210} tal como ocorre em alguns estados reconhecidos como *inflamm-aging*.^{64,70,71,114,127}

Os dados existentes sobre os efeitos da insulina no desempenho cardíaco são igualmente controversos. Alguns trabalhos mostraram perturbações na contracção e relaxamento miocárdicos durante descompensações agudas da diabetes. Como causas subjacentes possíveis, encontraram-se alterações bioquímicas, nomeadamente diminuição da actividade da ATPase da miosina, com predomínio da isoforma V₃ da miosina, e diminuição do transporte de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. Ambas eram revertidas completamente pela reposição de insulina e o grau de reversibilidade era dose-dependente.²⁶⁴

Estudos hemodinâmicos em jovens com diabetes *de novo* revelaram valores de pressão arterial e de frequência cardíaca aumentados, com diminuição do volume de ejeção durante o exercício.²⁶⁵ Com terapêutica insulínica adequada, o volume de ejeção aumentou e a frequência cardíaca baixou mas a resposta da pressão arterial ao exercício manteve-se inalterada.²⁶⁵ Não existe habitualmente diferença na pressão arterial e volume de ejeção em repouso, entre os diabéticos recentemente diagnosticados e os indivíduos saudáveis.²³²

Apesar de se considerar genericamente a hiperinsulinemia crónica como factor de deterioração da função ventricular, sobretudo pelos seus efeitos aterogénicos,²⁶⁶⁻²⁶⁸ não dispomos de estudos clínicos na DMT2 que demonstrem correlação entre os valores de insulina basais ou pós-prandiais e os parâmetros de função ventricular esquerda. Apenas a sua relação com o aumento de massa ventricular esquerda está documentada.^{266,267}

A atenção dos vários investigadores nesta área tem estado virada principalmente para a alteração que se pensa ser mais precoce: a disfunção diastólica.²⁶⁹ Ao longo das três últimas décadas, esta tem vindo a adquirir importância como entidade clínica autónoma, predeterminante de insuficiência cardíaca congestiva, na presença de função ventricular esquerda sistólica normal ou apenas ligeiramente afectada.²⁶⁹⁻²⁷¹ Intolerância ao esforço, demonstrada por dispneia de esforço relacionada com congestão pulmonar, constitui o evento mais frequente e precocemente reconhecido na história desta doença. A demonstração de um relaxamento ou enchimento ventricular esquerdo anormais, com alterações da distensibilidade ou rigidez diastólicas, constitui critério essencial para o diagnóstico da situação.²⁶⁹⁻²⁷³ É também

este o compromisso funcional mais frequentemente encontrado em diabéticos assintomáticos com diagnóstico recente.²⁷⁴ No entanto, os mecanismos fisiopatológicos que resultam em função cardíaca alterada na diabetes *mellitus* não são claros.²⁷⁵⁻²⁸¹

A incidência de insuficiência cardíaca está seguramente aumentada nos doentes diabéticos^{161-165,250,282} e, sobretudo após situações de enfarte agudo do miocárdio, o compromisso da função diastólica parece ser um factor contribuinte major.^{273,283-289}

Numa tentativa de explicar a evolução para insuficiência cardíaca diastólica, surgem como mecanismos prováveis a fibrose miocárdica excessiva, a acumulação intersticial de glicoproteínas, a alteração da proteína titina do cardiomiócito, a lentificação da recaptação sarcoplasmática do cálcio e a alteração da libertação pelo endotélio coronário de mediadores tais como o óxido nítrico e a endotelina, os quais exercem efeitos parácrinos sobre o miocárdio e suas propriedades diastólicas.^{262,269,273,290,291} As alterações do metabolismo glucídico, nomeadamente a hiperglicemia, aguda (hiperglicemia reactiva, picos pós-prandiais) ou crónica, condicionam disfunção endotelial associada ao aparecimento de radicais livres e produtos finais de glicosilação avançada (AGEs), com possibilidade de rotura da estrutura da elastina e perpetuação e aceleração de processos de reparação tecidual, ampliando os fenómenos atribuíveis ao envelhecimento.¹²⁷ A elastase, por seu lado, torna-se mais lesiva na presença de alterações do metabolismo *redox*.^{127,291}

Aceita-se, apesar de toda a restante controvérsia, que a disfunção diastólica, frequente na diabetes, antecipa a insuficiência cardíaca e com isto influencia negativamente o prognóstico, aumentando significativamente a mortalidade.^{161-165,269} Logo, importa saber qual/quais o(s) factor(es) ou marcador(es) de risco inerentes à diabetes que determinam maior probabilidade de lesão miocárdica primária, traduzida inicialmente em perturbação da função, sobretudo diastólica, e qual a história natural desta entidade, associada à diabetes, para melhor se prevenir o seu aparecimento ou actuar na sua evolução. Desse conhecimento, poderão derivar novas medidas terapêuticas ou a validação das atitudes classicamente adoptadas quer sejam aquelas dirigidas ao controlo metabólico (dieta, exercício físico, agentes anti-hiperglicémicos, insulina) quer as que procuram regularizar a função cardíaca (substâncias vasodilatadoras, nomeadamente IECA e ARA II, alguns diuréticos e, eventualmente, β -bloqueadores de maior cardiosselectividade).^{151,152,273,292} Vários artigos confirmam que o exercício físico contribui para o recondicionamento do desempenho cardíaco, mesmo em idosos, permitindo alguma reversibilidade nas alterações encontradas e com notório aumento da tolerância ao esforço.^{118,126,131,160}

Tendo presente que a cardiopatia pouco depende da duração da diabetes,^{151,152,232,277,280} sobretudo desde que não coexistam macro/ microangiopatia ou neuropatia autonómica, e que o músculo cardíaco poderá ser sensível às oscilações bruscas de glicose e de insulina

circulantes,^{246,252,293} será importante definir qual o padrão de disfunção cardíaca mais frequentemente detectado no indivíduo idoso. O recurso a alguns dos métodos de imagem actualmente disponíveis, nomeadamente à ecocardiografia e tecnologias afins,^{269,270,294,295} permite anotar essas transformações em função do ambiente dismetabólico da DMT2.

Quanto à reversibilidade das alterações da função diastólica, esta é ainda controversa. *Uusitupa* e colaboradores encontraram, em diabéticos tipo 2, melhoria considerável da função ventricular esquerda após correcção da hiperglicemia com dieta e anti-hiperglicémicos orais.²³⁴ Outros apenas notaram discreta melhoria, não significativa, provavelmente por tempo de estudo ainda assim insuficiente ou por coexistência de outras alterações vasculares não excluídas no início do estudo.^{232,233}

Será pois lícito admitir que, na história natural da cardiopatia diabética, haverá um momento até ao qual a correcção metabólica poderá influenciar benéficamente a função cardíaca, melhorando-a, embora se desconheça o tempo necessário para o conseguir; provavelmente dependerá da proporção entre aquisição e renovação de proteínas e outras macromoléculas cardíacas glicadas, cuja dinâmica ainda é mal conhecida.^{150,232,252,296} A partir daí, lesões estruturais se instalam, tornando mais difícil ou mesmo impossível a reversibilidade das alterações encontradas. Verifica-se este facto, por exemplo, quando se associam lesões de macroangiopatia, microangiopatia ou neuropatia, as quais agravam quase sistematicamente o prognóstico.^{209,223,293}

Assim, será de esperar que nem todos os trabalhos sobre este assunto sejam consensuais, dependendo os resultados muito provavelmente do grupo etário estudado, do perfil de lesão cardíaca ou da concorrência de lesões macro/microvasculares. Extrapolando para a prática clínica, será obrigatório repensar a importância de um rigoroso controlo metabólico, se possível desde a fase *pré-diabética* e mantido ao longo da vida, tentando evitar a instabilidade glucometabólica, potencial geradora de lesões tecidulares instaladas e irreversíveis.²⁹⁷ O conceito de "memória metabólica" ou "legado metabólico", evocado pelos investigadores do *UKPDS*,⁵⁶ alerta exactamente para estes factos.

Também a própria terapêutica utilizada no acerto metabólico, insulina ou agente anti-hiperglicémico oral, poderá ter influência na evolução do desempenho cardíaco.²⁹⁷⁻³⁰⁰

No entanto, quer a selecção das amostras e dos períodos de observação quer a escolha dos parâmetros de controlo glucometabólico até agora utilizados para correlação com os dados de função cardíaca (glicemia em jejum e pós-prandial, hemoglobina A_{1c} , raramente insulinoresistência e insulinemia) parecem mostrar-se pouco satisfatórias levando a resultados inconclusivos.^{56,167-169,232,278} Em compensação, as técnicas de ecocardiografia *Doppler* têm evoluído no sentido de um conhecimento cada vez mais fidedigno das alterações fisiológicas do comportamento cardíaco, melhorando assim acuidade e oportunidade diagnósticas.^{269,270,294,295}

1.5 Elastases e envelhecimento

A **elastina** é uma proteína hidrofóbica que se agrega a filamentos e lâminas por ligações cruzadas, sendo o principal componente proteico e amorfo das **fibras elásticas**.^{127,301} Em biologia molecular, as **elastases** são consideradas enzimas proteolíticas (classe das proteases ou peptidases), ou seja, divam proteínas. A hidrólise da elastina por elastases, pertencendo à família serina, metalo ou cisteína, conduz à formação de fragmentos de elastina designados por elastoquinas, com propriedades do género das citoquinas.^{127,302}

Tal como a fibronectina, a fibrilina e alguns tipos de colagénio, a elastina é uma proteína fibrilar, capaz de formar fibrilas na matriz extracelular. Em microscopia electrónica, a fibra elástica aparece composta pela elastina, mais central e electrodensa e, na periferia, pelos microfilamentos de microfibrilas ricas em fibrilina.³⁰³ A elastina possui uma estrutura enovelada no estado relaxado, que pode ser estirada, mas que retorna ao estado enovelado quando ocorre o relaxamento. Juntamente com o colagénio, determina as propriedades mecânicas do tecido conjuntivo e permite a distensão e a contractilidade das paredes dos vasos, em particular das artérias.^{127,303,304}

Na espécie humana, estão descritos dois genes para a elastase: elastase pancreática (ELA-1) e elastase leucocitária (ELA-2).³⁰⁵ Também existem elastases bacterianas, como a produzida pela *Pseudomonas aeruginosa*, considerada factor de virulência.³⁰⁶

A elastase leucocitária humana é uma proteinase de serina, pertencente à família da quimotripsina. Trata-se de uma glicoproteína básica, extremamente catiónica, produzida sobretudo pelos neutrófilos e armazenada nos grânulos azurófilos presentes no citoplasma destas células.^{127,307,308} Funciona como endopeptidase, apresentando quatro isoformas com indêntica sequência de aminoácidos mas diferindo na natureza do conteúdo de hidratos de carbono.³⁰⁸

A principal função fisiológica da elastase leucocitária humana, em meio intracelular, consiste na degradação de bactérias e complexos imunológicos fagocitados pelos neutrófilos.^{309,310} A elastase produzida pelo neutrófilo humano consegue destruir proteínas bacterianas pertencentes a agentes como *Escherichia coli*, *Shigella* ou outros *Gram-negativos*, através da clivagem das ligações peptídicas nas proteínas alvo.^{309,310} Em meio extracelular, o principal alvo é a hidrólise de elastina, componente maioritário do tecido conjuntivo a nível de pulmões, artérias, pele e cartilagens, embora também presente no coração.^{127,311} A actividade catalítica da elastase dirige-se sobretudo à elastina mas também ao colagénio, entre outros substratos.¹²⁷ A sua acção conduz ainda à fragmentação de receptores, degração de proteínas plasmáticas, activação de linfócitos e proteases e inactivação de inibidores endógenos.³⁰⁸

A actividade de ELA-2, em meio extracelular ou ligada à membrana dos leucócitos, encontra-se regulada por inibidores endógenos:^{312,313} inibidor α 1-proteinase (α 1-PI) ou α 1-antitripsina (A₁AT), inibidor secretório da proteinase leucocitária, α 2-macroglobulina (inibidor plasmático universal, não específico) e elafina (a nível das secreções brônquicas e na pele). Forma complexo com a proteína de fase aguda α 1-antitripsina que se liga quase irreversivelmente aos locais activos da elastase e da tripsina. A A₁AT é normalmente segregada pelos hepatócitos e lançada em circulação. O complexo ELA-2-A₁AT é eliminado do plasma pelo retículo endotelial.^{308,312,313} Quer o aumento de ELA-2 quer a diminuição de α 1-PI, decorrentes de anomalias genéticas ou por oxidação do inibidor, levam ao desequilíbrio da relação protease-antiprotease o que conduz ao desenvolvimento de doença. A deficiência de α 1-PI resulta numa livre destruição das fibras elásticas pela elastase, com consequências nefastas para o organismo nomeadamente o desenvolvimento de enfisema pulmonar.³¹² A elastase proveniente dos polimorfonucleares (PMN) neutrófilos difere da elastase pancreática pois é inibida pela A₁AT mas não pelo inibidor da tripsina pancreática.^{308,313}

A elastase leucocitária, importante serina-proteinase humana, possui ampla gama de substratos da matriz extracelular (MEC): elastina, proteoglicanos, colagénio e fibronectina.^{308,311,313} A sua acção é controlada pelos inibidores da serina-proteinase. No decurso de processos inflamatórios, em resposta a mediadores circulantes (citoquinas, leucotrienos, factores do complemento, endotoxinas bacterianas, factores de coagulação e de fibrinólise), para digerir estes agentes e detritos celulares a fim de serem fagocitados pelos polimorfonucleares (PMN), a elastase é parcialmente libertada no espaço extracelular, onde a sua actividade é regulada.^{308,313} É rapidamente acoplada aos seus dois principais inibidores: α 1-inibidor de proteinase e α 2-macroglobulina para formar complexos elastase-inibidor. Adicionalmente, poderá haver síntese local de outros inibidores da elastase, a nível das mucosas.^{308,313}

A elastase é produzida pelos neutrófilos, monócitos, macrófagos e mastócitos e os seus níveis aumentam com a idade.^{127,307,308,312} Também outros factores como o tabaco, a obesidade andróide, a hipercolesterolemia e a hipertensão arterial se podem associar a níveis elevados desta enzima, com graves consequências no sector cardiovascular,^{127,304,311,313-315} embora tal evidência não seja nem uniforme nem consensual.

Quando é segregada abundantemente pelos PMN em locais de resposta inflamatória, excedendo a capacidade dos seus inibidores, esta elastase enzimaticamente activa, em simultâneo com a produção de radicais livres, pode causar destruição tissular severa.^{127,291,311,313} Um papel marcadamente deletério tem sido atribuído à elastase em processos inflamatórios como sepsis, artrite, nefrite, epidermólise bolhosa, podendo mediar elastólise patológica durante arterite aguda, aterosclerose e enfisema pulmonar, entre outros.^{308,313,315,316}

Sendo a elastina conhecida como uma das proteínas mais duradouras da espécie humana, a sua clivagem, seguida de libertação de elastoquinas, poderá representar um forte sinal de reparação tissular.^{127,308,311,313} De facto, estes peptídeos resultantes exibem actividade quimiotáctica potente para os leucócitos, estimulam a proliferação de fibroblastos e de células musculares lisas e apresentam actividade pro-angiogénica tão potente como o VEGF (*vascular endothelial growing factor*).¹²⁷ Contudo, a exposição contínua das células a estas matriquinas, através da expressão aumentada da(s) elastase(s) com a idade, pode contribuir para a instauração de um estado inflamatório crónico a que alguns autores atribuem a designação de *inflamm-aging*.¹²⁷ O fenómeno inflamatório constitui primariamente um mecanismo protector do organismo mas a sua amplificação ou a sua cronicidade estão invariavelmente relacionadas com um conjunto de doenças associadas ao envelhecimento, tais como a aterosclerose, a doença cardíaca isquémica ou a DMT2.¹²⁷ Os peptídeos da elastina criam condições favoráveis a processos de inflamação crónica e subsequente desenvolvimento de doenças da parede arterial (como, por exemplo, aneurisma da aorta abdominal). Estimulam a expressão de metaloproteinases da matriz extracelular (MMP), induzem a diferenciação das células musculares lisas em osteoblastos, participando na calcificação de fibras elásticas e na deposição de lípidos, promovem a proliferação de linfócitos e polarizam-nos no sentido de um perfil Th-1 de citocina.¹²⁷ A ligação de elastoquinas ao receptor S-Gal estimula a expressão de metaloproteinases da MEC em células normais e cancerosas.¹²⁷

Assim sendo, a elastólise assume características de pleiotropismo antagónico, na medida em que se torna essencial para a reparação de tecido elástico no indivíduo jovem, enquanto fomenta e alimenta estados inflamatórios crónicos na idade avançada, em doenças degenerativas, infecciosas e neoplásicas.^{127,308,314-316}

Havendo trabalhos que demonstram que os fenómenos inflamatórios aumentam e se ampliam com a idade, parece haver lugar para um possível incremento da actividade elastásica acompanhando essa evolução, embora se desconheça ainda qual o seu papel – de mediador ou de marcador de lesão tissular?

1.6 Modificação da função cardiovascular com o envelhecimento e a taxa plasmática das elastases

A sistematização da autópsia, no século XIX, possibilitou o conhecimento das transformações sofridas pelos vários órgãos e sistemas com o avançar da idade,^{5,39} documentando-se a sua redução de volume ou atrofia, invariavelmente acompanhados de alteração das respectivas funções específicas.^{4,5,39} Praticamente todos os órgãos são afectados por este declínio: fígado, córtex renal, glândulas endócrinas, tubo gastro-intestinal, músculo cardíaco e até o cérebro^{4,5,39,61} (leia-se, a propósito, uma das afirmações mais frequentemente usadas em relatórios de Tomografia Axial Computorizada do parênquima cerebral de indivíduos

idosos: *atrofia cortico-subcortical "dentro do esperado para a idade"...*).³ O próprio sistema imunitário também apresenta disfuncionalidades associadas ao processo de envelhecimento.^{4,5,8} Em compensação, os septos conjuntivos que separam e englobam as células especializadas, bem como as cápsulas e suportes destes órgãos, não enfraquecem com o passar dos anos, antes pelo contrário, vão sofrendo remanejamento e tornando-se preponderantes, tanto macroscópica como microscopicamente, em detrimento do parênquima, parte específica e funcional do órgão. Designa-se este fenómeno por fibrose ou esclerose.^{4,5,39} Esses tecidos conjuntivos, ricos em matriz extracelular, comportam uma variedade de macromoléculas, tais como fibras de colagénio, elastina, proteoglicanos e glicoproteínas estruturais (das quais se destaca a fibronectina), susceptíveis de sofrer transformações com a idade, quer por mecanismos deterministas quer estocásticos, com repercussão nas suas inter-relações e na interacção com os elementos celulares, interferindo de modo relevante nos fenómenos tissulares de adaptação fisiológica às necessidades do organismo ou na capacidade e adequação de resposta a várias noxas.^{4,5,8,77,127}

No músculo e no sistema condutor cardíaco, por exemplo, o enfraquecimento do tecido muscular e a predominância das fibras de colagénio, que contribuem para a resistência mecânica dos tecidos e representam cerca de 30% das proteínas do organismo, podem causar arritmias e disfunção ventricular de menor ou maior gravidade, podendo conduzir a uma evolução fatal.^{5,77}

Praticamente todos os órgãos em vias de envelhecimento acusam, a par da relativa preponderância do tecido conjuntivo, a saturação das células por grânulos de pigmento amarelo fluorescente denominado *lipofuscina*, podendo ocupar mais de 60% do volume das células e testemunhando a ineficácia da capacidade de depuração destas últimas.^{4,5}

Para se compreender o envelhecimento dos tecidos, é necessário conhecer não só o envelhecimento das respectivas células mas também o da matriz extracelular (MEC). O desgaste desta última desempenha um papel capital no envelhecimento do organismo, uma vez que dela depende a integração mecânica e funcional dos diferentes tecidos, conferindo-lhes ainda resistência, flexibilidade e elasticidade.^{5,315}

A maior parte das doenças do envelhecimento tem também como alvo os tecidos e órgãos ricos em MEC.^{5,315} Esta é constituída por cerca de uma centena de macromoléculas que podem ser agrupadas em quatro grandes famílias: colagénios, elastinas, proteoglicanos e glicoproteínas de estrutura.^{5,316} O destino de cada uma delas parece ser diverso ao longo do processo de envelhecimento, sofrendo modificações quantitativas e qualitativas. As primeiras reflectem as mudanças operadas pelas células na síntese dos componentes da matriz, segundo um "programa" diferente para cada tipo de célula especializada.^{5,317}

Este programa apresenta, por sua vez, um aspecto qualitativo que diz respeito à escolha dos genes codificadores de determinados componentes a serem fabricados pela célula (excluindo-se outros) e um aspecto quantitativo decorrente da amplificação ou repressão dessas

sínteses.^{5,317} A regulação destas funções encontra-se codificada no genoma da célula mas sofre, por vezes fortemente, a influência do ambiente. Como exemplo, pôde-se comprovar que as tracções rítmicas de uma lâmina elástica portadora de uma cultura de células musculares lisas vasculares provocam um aumento da síntese de elastina, proteína que confere elasticidade aos tecidos.⁵ Assim se entende que este “programa de síntese da matriz” reflecta simultaneamente a especialização da célula, o seu controlo genético e a influência do ambiente (tensões mecânicas, nutrição, “mensagens” hormonais e outras).^{5,317}

Um factor que também intervém no envelhecimento da MEC diz respeito às modificações qualitativas que estes componentes vão sofrer após a sua síntese. *Fritz Verzar*^{5,318} concluiu da sua experiência que, com a idade, há um aumento da pontagem do colagénio helicoidal dos tendões que os torna resistentes à tracção, tornando mais difícil evitar a sua desnaturação por aquecimento. Mais tarde, *Maillard*^{5,319} veio explicar o fenómeno de *Verzar*, através de reacções bioquímicas entre o nutriente glicose e alguns componentes das proteínas que, na presença de oxigénio, davam finalmente origem a compostos orgânicos irreversíveis e altamente reactivos, denominados AGES (*advanced glycosilation end-products* ou produtos finais de glicosilação avançada), aceleradores do envelhecimento nos vários tecidos e órgãos do organismo. Estes compostos são capazes de estabelecer pontes entre as fibras de colagénio, impedindo assim a sua degradação e renovação e aumentando a sua rigidez. Tal reacção, não programada no genoma, diz respeito a todas as proteínas do organismo em diversos graus e não só ao colagénio. Mesmo as proteínas cuja renovação é rápida, como a fibronectina, poderão ser glicadas no organismo.³²⁰ Dado que as propriedades das proteínas glicadas são modificadas, estas não conseguem desempenhar normalmente as suas funções biológicas.⁵ Outra consequência nociva, progressiva e irreversível da interacção dos pigmentos AGE com a célula tem a ver com possível indução de mutações no seu ADN, alterando o funcionamento do genoma.⁵

Proteínas glicadas ou glicosiladas são formadas a partir da reacção não-enzimática entre glicose e aminoácidos/proteínas, sendo a hemoglobina A_{1c} de uso corrente na prática clínica. Bastante frequentes em diabéticos e em idosos, estas substâncias têm sido consistentemente implicadas na patogénese da disfunção endotelial e do envelhecimento celular. A ligação de AGEs com os seus receptores (RAGES) provoca a activação de células endoteliais via integração de diversas moléculas sinalizadoras e efectoras.^{74,77,99,110,114,210}

Os constituintes lipídicos das membranas celulares e os ácidos gordos insaturados são muito sensíveis à oxidação pelos radicais livres de oxigénio, contribuindo para a génese da aterosclerose, formação da placa de atheroma e modificação da parede vascular com perda da sua elasticidade.^{315,320}

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

A elastina, outro dos constituintes fibrosos dos tecidos conjuntivos também se altera ao longo do envelhecimento. As fibras elásticas conferem aos órgãos da respiração (pulmões) e de circulação (coração e vasos sanguíneos) propriedades de elasticidade e resistência física e química notáveis.^{5,302} No entanto, a sua forte afinidade para lípidos e cálcio faz com que estas substâncias aí se depositem e se vão acumulando ao longo da vida, potenciando mutuamente a sua fixação e conduzindo à mineralização da elastina.^{5,127} Com o tempo, este fenómeno leva à perda de elasticidade das fibras elásticas e facilita a sua degradação pelas elastases, enzimas com actividade proteolítica. Sabe-se que a actividade da elastase é ampliada no seu potencial destrutivo pela presença concomitante de radicais livres ou de AGEs.^{127,291,308,311,313,314}

Também os proteoglicanos e as glicoproteínas de estrutura sofrem transformações com a idade, seja por alterações do programa da sua síntese, seja por modificações que impedem o seu funcionamento normal após essa síntese.¹²⁷ A quantidade de fibronectina, glicoproteína estrutural fabricada pela célula, aumenta com a idade e sobretudo em certas doenças que mimetizam um envelhecimento prematuro, como a DMT2.^{5,320} Aliás, devido à sua estrutura frágil, a fibronectina é facilmente degradada por proteases, em particular aquelas cuja taxa se pensa aumentar com a idade, tal como as elastases.^{5,127,320} Esta proteína também pode sofrer impacto de radicais livres, do que resulta um número limitado de fragmentos, não reconhecidos como resíduos pelas proteases varredoras, sobrevivendo nos líquidos biológicos e tecidos, eventualmente dotados de actividade biológica nociva sobre a célula.^{5,127}

Normalmente, a célula desencadeia o seu "programa" de síntese de componentes da matriz e estes auto-estruturam-se em redor dos elementos celulares para formarem tecidos.⁵ Por sua vez, a MEC contacta as células que a produzem através de receptores (integrinas, receptor da elastina-laminina, entre outros) e pode assim influenciar as células e o desenrolar do seu "programa" de síntese.^{5,127,322} Do mesmo modo, produtos de degradação da matriz (fragmentos de fibronectina, peptídeos de elastina), que se acumulam com a idade, interagem também com aqueles receptores, provocando desvios ao programa de síntese da matriz ou intensificando a sua degradação.^{5,127,320,322} A activação do receptor da elastina-laminina por péptidos de elastina condiciona um aumento da concentração de cálcio livre intracelular.^{5,317,321,322} Esse rápido aumento desencadeia reacções celulares em resposta a mensagens transmitidas pelos receptores. O regresso da taxa de cálcio aos seus valores normais deve ser rápido para que a função se cumpra integralmente e para não danificar a célula.^{4,5,118,131} Ora, com o envelhecimento, a regulação da homeostasia cálcica abranda, sofrendo deterioração progressiva.^{5,77,118,131,322} Este fenómeno tem repercussões importantes na função cardíaca do idoso, onde se constata, quase sistematicamente, prolongamento da contracção e atraso no relaxamento do VE.^{117,118,131}

Alguns trabalhos em ratos demonstram que a alteração da composição da matriz extracelular após um EAM pode corrigida através do transplante de célula ou vector com gene

para aumento da síntese de elastina recombinante, de modo a reforçar a elasticidade e a resistência na região lesada, atenuando a expansão da área de enfarte, diminuindo a dilatação ventricular e a disfunção cardíaca.³²³ A elastina é ainda uma proteína estrutural importante, primariamente responsável pelas propriedades elásticas passivas das artérias.^{127,302-304,323}

Um estudo que incluiu 25 doentes idosos, com demência vascular ou desnutrição, mostrou aumento significativo da actividade das elastases em linfócitos humanos activados mas diminuição da fracção excretada, comparativamente com onze indivíduos jovens e saudáveis. O valor mais elevado da actividade destas enzimas verificou-se em especial no grupo desnutrido. No entanto, a estimulação da actividade elastolítica, intracelular ou excretada, resultante de uma cultura de linfócitos na presença de peptídeos de elastina, diminuía com a idade dos dadores.³²⁴

As relações entre os marcadores biológicos da matriz extracelular (peptídeos plasmáticos da elastina e inibidores da elastase) e o risco de aterosclerose e doença cardiovascular foram analisados no estudo EVA (1997), tendo em conta o envelhecimento vascular e cognitivo, numa população de 1389 indivíduos, entre os 59 e os 71 anos de idade. Não foram encontradas associações consistentes com a idade, pressão arterial, índice de massa corporal (IMC), consumo de álcool ou tabaco, mas quer a redução dos peptídeos de elastina como o aumento dos inibidores da elastase mostraram estar correlacionados com alguns factores de risco CV e doença aterosclerótica, incluindo doença coronária.^{314,315,325}

1.7 Função cardíaca – métodos de diagnóstico

1.7.1 Papel da ecocardiografia e sua importância para o estudo da função cardíaca

Na era clássica da medicina cardiovascular que se estendeu até ao início do segundo milénio, o estudo da função cardíaca baseou-se fundamentalmente nos dados da semiologia clínica apoiados por técnicas rudimentares de abordagem laboratorial. A sua validação dependia inteiramente de métodos invasivos que procuravam estabelecer as relações entre a pressão e o volume telessistólicos e telediastólicos como modo de caracterizar as propriedades intrínsecas da bomba ventricular.³²⁶

A actual era de intervenção cardiovascular, que se prevê prolongar-se pelos próximos dez anos, atribui uma maior ênfase às técnicas de imagem e à ciência molecular. O desenvolvimento de novos modelos matemáticos e programas informáticos tem ajudado a clarificar os dados colhidos, sobretudo nos estudos não invasivos (como a Ecocardiografia *Doppler*, a Ressonância Magnética e a Cintigrafia de Perfusão) tornando-os mais objectivos, reprodutíveis e fidedignos.^{151,152,269-272} A ecocardiografia constitui, hoje em dia, a ferramenta não invasiva mais correntemente utilizada no acesso ao conhecimento da anatomia e função cardíacas, com

impacto decisivo tanto na abordagem diagnóstica e monitorização de complicações como na resposta à terapêutica ou na determinação do prognóstico.^{151,152,269,270,294,295}

Por volta do ano 2020, perspectiva-se que a medicina cardiovascular evolua para uma "era de prevenção de doença", onde o conhecimento de modelos fisiológicos e químico-moleculares de risco se complementarão com cálculos de probabilidade matemática para assim adequar oportunamente as necessárias medidas de prevenção primária. A aquisição da informação tenderá a ser cada vez menos invasiva. Nas palavras de *Seward* e colaboradores, o "ecocardiologista" de hoje redefinir-se-á certamente como "ecocardiofisiologista", na medida em que se assiste a um crescente potencial da ecocardiografia *Doppler* para o conhecimento da fisiologia cardíaca.³²⁶

Tem sido reconhecido e sublinhado que a contracção ventricular (função sistólica) depende do relaxamento (função diastólica).^{92,117,125,326} Não obstante, para o estudo de ambas as situações, torna-se importante apreciar o ventrículo como bomba hemodinâmica sem esquecer a massa muscular, a arquitectura e geometria da câmara e as propriedades intrínsecas do miocárdio.³²⁶ A elastância máxima, baseada na criação de esquemas hemodinâmicos de pressão-volume, a diversos níveis de pressão e de volume através da variação da pré-carga e da pós-carga, tem sido utilizada como "*gold standard*" para representar o comportamento ventricular global e suas propriedades,^{116,326} apesar de resultar da aplicação de métodos invasivos clinicamente pouco acessíveis. Contudo, as técnicas não invasivas mais recentes permitem obter não só parâmetros que se correlacionam com os dados obtidos em estudo hemodinâmico como ainda possibilitam a análise de novos parâmetros que melhor e mais precocemente detectam alterações na dinâmica do miocárdio, de elevado interesse diagnóstico e prognóstico.^{151,152,295}

A disfunção cardíaca, com ou sem compromisso sistólico, associa-se à elevação da pressão de enchimento do ventrículo (disfunção diastólica).³²⁶ Tal poderá resultar da alteração da geometria cardíaca, da composição da matriz extracelular e da função do cardiomiócito, do pericárdio e da relação interventricular, mas também de anomalias da carga extra-cardíaca geralmente atribuída à diminuição da distensibilidade das artérias.^{126,150} Uma vez despoletada a perturbação "gatilho" dirigida ao sector cardíaco ou arterial, designada por *evento índice*,¹²⁶ o estado disfuncional entretanto instaurado propagar-se-á através da contiguidade do sistema cardiovascular (artérias, coração e reservatório constituído pela aurícula esquerda e veias pulmonares), tornando-se cíclico e auto-perpetuando-se, sendo responsável por toda uma série de eventos adversos (insuficiência cardíaca, insuficiência renal, fibrilhação auricular, doença cerebrovascular, disfunção cognitiva).^{126,326}

Na caracterização das alterações da função sistólica e diastólica, o método de eleição nos vários estudos realizados tem sido a ecocardiografia *modo M* (monodimensional) e 2D (bidimensional) com *Doppler* cardíaco,³²⁷ oriunda do Japão, onde em 1956 *Sotomura* publicou o

primeiro trabalho relacionando o efeito *Doppler* com os movimentos do miocárdio. Desenvolvida posteriormente, a técnica *Doppler* passou a ocupar um lugar de destaque no laboratório de cardiologia não invasiva (*Garcia Fernandez, 1995*).³²⁸ Esta técnica mostra excelente correlação com os métodos cintigráficos ou mesmo invasivos (angiografia)^{272,329,330} e possui, além do mais, importantes vantagens sobretudo no que diz respeito à sua exequibilidade, inocuidade e rentabilidade. Seguindo as recomendações conjuntas da Associação Americana de Ecocardiografia e Associação Europeia de Ecocardiografia,^{269,294,295} através da conjugação de vários parâmetros de estrutura e função, sistólica e diastólica, obtêm-se resultados considerados fidedignos para a caracterização do comportamento cardíaco, nomeadamente do ventrículo esquerdo.

As velocidades *Doppler* pulsado captadas no fluxo de entrada do VE, a nível do topo dos folhetos da válvula mitral, correlacionam-se com as pressões do ventrículo esquerdo (VE) e da aurícula esquerda (AE). O fluxo precoce de entrada do sangue no VE corresponde à fase de enchimento rápido, passivo, traduzido pela designada onda E. O fluxo então desacelera até à sístole auricular, quando a pressão auricular esquerda se eleva acima da pressão ventricular e o sangue passa através da válvula mitral descrevendo a onda A. O pico de cada uma das ondas corresponde à velocidade máxima do respectivo fluxo.^{131,269,326}

O compromisso das propriedades diastólicas do VE reflecte-se inicialmente na redução da amplitude da onda E e no aumento da amplitude da onda A, com alongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico activo (TRI) e do tempo de desaceleração da onda E (TDE). Como consequência hemodinâmica, assiste-se a queda mais lenta da pressão no VE.^{92,117,125,331,332} O tempo de contracção isovolumétrica (TCI) encontra-se geralmente prolongado.¹¹⁷ A contracção auricular ocorre com uma aurícula ainda bastante preenchida e o sangue é expelido para o VE com grande velocidade, traduzida numa onda A mais alta.²⁸¹ Esta situação pode ocorrer na hipertrofia ventricular esquerda, isquemia miocárdica, cardiomiopatias ou por processo fisiológico de envelhecimento (a partir dos 45-50 anos).^{92,100,125,129,331-333} A hipovolémia, a desidratação ou a vasodilatação podem reproduzir o mesmo perfil,^{122,125} habitual também para o indivíduo diabético com cardiomiopatia inicial.^{251,269,270,274,334} No caso de evolução para estadios mais avançados de disfunção cardíaca, será de esperar uma onda E mais elevada e uma onda A menos ampla, com razão E/A normal ou elevada, encurtamento dos tempos de relaxamento isovolumétrico do VE e de desaceleração da onda E..^{269,331-333}

A idade, a frequência cardíaca, a massa ventricular esquerda, o comportamento sistólico do VE, a pré-carga e a pós-carga, a estimulação ou bloqueio autonómicos, bem como a localização da amostra de volume *Doppler*, influenciam o padrão de fluxo registado.^{125,269,270,278,331-333}

Também o fluxo venoso pulmonar reflecte alterações na função diastólica do VE, embora seja menos utilizado. O *Doppler* pulsado do fluxo venoso pulmonar é adquirido em plano apical de 4 câmaras, localizando-se a amostra de volume na veia pulmonar superior direita. As medições obtidas incluem o pico de velocidade sistólica (S), o pico de velocidade diastólica anterógrada (D), o pico de velocidade diastólica tardia ou *reversa* (onda P ou A_r), resultante da contracção auricular, e a sua duração.^{269,331,333} No seu conjunto, estes parâmetros reflectem as alterações de pressão na AE, bem como do enchimento e complacência do VE. O cálculo da relação S/D e da diferença entre duração da onda A *reversa* e duração da onda A *mitral* ($A_r - A_m$) complementam a informação anterior.²⁶⁹ A diminuição da complacência e o aumento de pressão na AE diminuem a velocidade de S e aumentam a velocidade de D, resultando numa relação S/D < 1 e numa fracção de enchimento sistólico < 40%.^{269,331,333} Com o aumento da pressão telediastólica do VE, a velocidade e duração de A_r aumentam, bem como a diferença $A_r - A_m$ que, sendo normalmente < 0ms, ao ultrapassar os 30 ms, indica pressão de enchimento do VE elevada. Com a idade, a duração de A_m e de A_r aumenta, tal como a razão S/D.^{269,331-333} A velocidade de A_r não excede habitualmente os 35 cm.s⁻¹; valores mais elevados pressupõem elevação da pressão telediastólica do VE e da AE. A diferença $A_r - A_m$ torna-se particularmente útil uma vez que constitui indicador de aumento de pressão ventricular esquerda independente da idade e consegue distinguir, dentro das anomalias do relaxamento do VE, as que cursam com normais pressões de enchimento e as que apresentam pressão média na AE normal mas pressão telediastólica do VE aumentada. Este aumento isolado de pressão telediastólica no VE é a anomalia hemodinâmica mais precocemente observada na disfunção diastólica.²⁶⁹

Para analisar as propriedades visco-elásticas do VE, seria necessário tomar medidas simultâneas de pressão, volume e fluxos desta câmara. As propriedades elásticas passivas são aquelas que relacionam uma certa alteração da pressão com uma dada variação do volume, enquanto as propriedades viscosas são aquelas que relacionam uma certa alteração na pressão com determinada velocidade de variação de volume ou fluxo. Em oposição aos métodos não invasivos de *Doppler*, os métodos invasivos não estão preparados para avaliar convenientemente velocidades de fluxo de enchimento no coração humano, sendo a maior parte das análises obtidas a partir da determinação de volumes.³²⁶

Alguns investigadores têm usado as velocidades do fluxo de entrada no VE para determinar a pressão telediastólica desta cavidade.^{278,328,331,335} Em *Doppler* Modo M-cor, a velocidade de propagação do fluxo mitro-apical (V_p) poderá ser obtida pelo método de "slope", sendo adquirida a imagem no plano apical de 4 câmaras, usando técnica de fluxo em cor. A V_p é medida como a inclinação da primeira velocidade de "aliasing" (ou transição entre cor e não-cor) durante o enchimento precoce, desde o plano da válvula mitral até 4cm distalmente e em profundidade, dentro da cavidade ventricular esquerda. Um valor superior a 45-50cm.s⁻¹ é considerado normal.^{269,331,335} No caso de depressão da fracção de ejeccção, V_p encontra-se

reduzida e uma relação $E/Vp \geq 2,5$ prediz uma pressão capilar pulmonar encravada superior a 15mmHg com razoável acuidade.^{269,331,335} A razão E/Vp parece ser relativamente independente da carga e da frequência cardíaca (FC). Em indivíduos com volumes ventriculares esquerdos normais e normal fracção de ejeção, mas pressões de enchimento do VE elevadas, o valor de Vp pode apresentar-se enganosamente normal.^{269,335}

Na caracterização da prestação do VE usando a técnica de Ecocardiografia clássica monodimensional (modo M) e bidimensional (2D) com *Doppler*, recorre-se habitualmente à determinação de alguns dos seguintes parâmetros para definir estrutura e comportamento sistólico:^{294,336} massa ventricular esquerda, normalizada para a superfície corporal ou para a altura do indivíduo (índice de massa ventricular esquerda ou IMVE), espessura da parede posterior do VE (PPVE), espessura do septo interventricular (SIV), diâmetro diastólico do VE (DdVE), diâmetro sistólico do VE (DsVE), fracção de encurtamento do VE (FEnVE), fracção de ejeção do VE (FEjVE), débito cardíaco, índice cardíaco, tempo de contracção isovolumétrica (TCI) e tempo de ejeção aórtica (TEjAo). Os índices funcionais mencionados podem depender da pré-carga, da pós-carga e da frequência cardíaca.^{294,336}

Algumas medições, sobretudo relacionadas com o estudo diastólico, fornecem ainda informação hemodinâmica:^{269,270,326,331-333,337,338} diâmetro da aurícula esquerda (DAE), índice de volume da AE (IAE), volume da aurícula direita (AD), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRI), tempo de desaceleração da onda E (TDE), velocidade máxima da onda E (E), velocidade máxima da onda A (A), razão E/A, duração da contracção auricular (A_d), Vp e E/Vp .

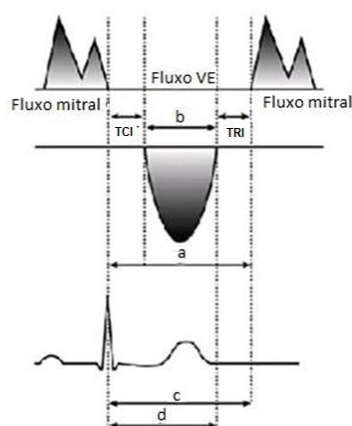


Figura 4. Índice de desempenho do miocárdio ou índice de Tei: $TCI + TRI / TEjAo(b)$ ou seja: $a-b/b$

O cálculo do índice de Tei, a partir da expressão matemática: $(TCI+TRI)/TEjAo$ (Figura 4), permite avaliar a combinação de função sistólica e diastólica do VE, ou seja, a função ventricular global, e é considerado como independente da pré-carga, da pós-carga e da frequência

cardíaca.^{294,295,336,339,340} Habitualmente apresenta valor inferior a 0.50 (0.38±0.04), podendo estar aumentado na diabetes. Contudo, se valor superior a 0.70, constitui indicador de risco para insuficiência cardíaca crónica e morte de causa cardíaca.³³⁹

Conforme já foi abordado, convém salientar que o avançar da idade introduz factores modificadores em alguns destes parâmetros.^{131,269,294,331,333,339}

1.7.2 Ecocardiografia *Doppler* tecidual e 2D *speckle tracking* (*strain*, *strain rate* e torção)

Como complemento da Ecocardiografia convencional, tem havido uma incessante procura de novas tecnologias de recolha de imagem, não invasivas, inócuas e de maior objectividade, de modo a conseguir uma caracterização mais fidedigna da prestação miocárdica. Uma vez que os eventos mecânicos do tecido cardíaco precedem o enchimento auricular e ventricular, são potencialmente menos dependentes de variáveis extrínsecas que os fluxos classicamente analisados e portanto com maior acuidade na caracterização das propriedades intrínsecas do músculo cardíaco.^{269,339}

A aquisição de imagens por *Doppler* tecidual (TDI) resulta de tecnologia ecocardiográfica relativamente inovadora. A sua utilização permite quantificar a função sistólica global e segmentar do VE através da medição de velocidades sistólicas e diastólicas, acelerações e deslocações do miocárdio.³⁴¹⁻³⁴³ Em TDI, essas velocidades podem ser determinadas através de *Doppler* espectral pulsado ou expressas em mapas bidimensionais com codificação a cor. Os princípios técnicos e limitações de ambas as modalidades sobrepõem-se às do *Doppler* convencional de fluxos. A amostra *Doppler* é colocada habitualmente em vários pontos possíveis a nível do anel da mitral ou da base, região com maior mobilidade, enquanto o ápex se mantém relativamente fixo.³⁴¹⁻³⁴³ As velocidades de deslocação do anel mitral ou da base do VE segundo o seu eixo longo, já que o ápex se mantém estacionário, reflectem o movimento longitudinal do VE, componente importante para o estudo da sua função sistólica e diastólica.^{331,336,341-343}

Na representação do perfil típico de *Doppler* tecidual, o registo da velocidade miocárdica inclui uma onda positiva representando a sístole ventricular (s_m ou s') e duas ondas negativas correspondendo a primeira ao enchimento ventricular precoce (e_m ou e') e a segunda à contracção auricular (a_m ou a'). A velocidade diastólica precoce registada na região anular média ou basal lateral ($e_m \geq 10\text{cm/seg}$) é ligeiramente superior à da região septal ($e_m \geq 8\text{cm/seg}$).³⁴³ A velocidade máxima de s_m (lateral ou septal) deverá ser preferencialmente superior a 7.5cm/seg.³⁴³ Embora se reconheça que estes parâmetros poderão sofrer modificação com a idade, não estão ainda perfeitamente padronizados valores normais para idades acima dos 65 anos.³⁴⁴⁻³⁴⁹ Constata-se também que o modo de tratamento dos dados, *on-line* ou *off-line*,

condiciona os resultados obtidos nos vários estudos, evidenciando a última modalidade velocidades ligeiramente inferiores para s_m , e_m e a_m .³⁴⁴⁻³⁴⁹

Estas velocidades aparecem como imagem "em espelho" respectivamente da onda E e da onda A do influxo mitral (Figura 5), embora o pico de e_m preceda normalmente o pico da velocidade de E, sugerindo que o relaxamento activo do miocárdio gera pressão negativa na cavidade ventricular esquerda que inicia o seu enchimento.^{295,341} A quantificação de e' parece depender da idade e da pré-carga, e tem maior acuidade quando FEjVE < 50%. Contrariamente à importância atribuída ao quociente E/A do *Doppler* do fluxo da mitral para o estudo da função diastólica, a razão e_m/a_m não se tem revelado de grande utilidade nos trabalhos até à data desenvolvidos,^{269,326,350} embora possa sofrer menor variação com as oscilações da pré-carga.³⁵¹

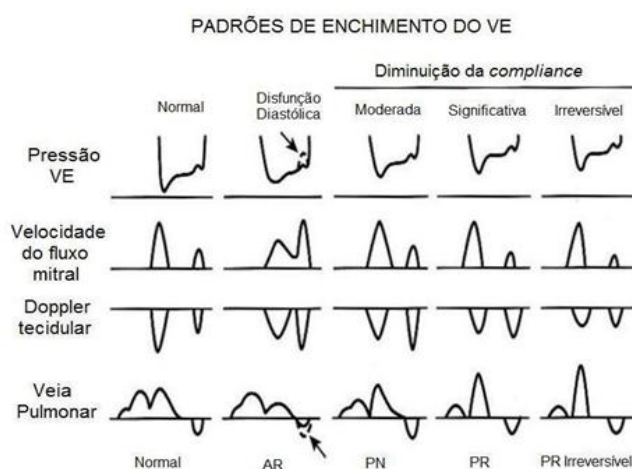


Figura 5. Diagrama esquemático representativo da correspondência entre registos de *Doppler* tecidual (TDI) do anel mitral e padrões de enchimento normal e anormal do ventrículo esquerdo (VE), pressão do VE e velocidade do fluxo venoso pulmonar (VP); AR, alterações no relaxamento; PN, pseudonormal; PR, padrão restritivo. Na maioria dos casos, TDI ajuda à distinção entre padrões de enchimento normal e PN do VE. O enchimento PN demonstra uma disparidade marcada no TDI com redução no movimento longitudinal no enchimento rápido e movimento aumentado na contração auricular, um perfil que reflecte compromisso de relaxamento do VE. No padrão normal, o perfil mitral e o de TDI mostram-se invertidos mas semelhantes em termos de relação entre enchimento rápido e lento. O PR no TDI pode ser variável dependendo da fase da doença e da fracção de ejeção do VE. A linha a tracejado e setas presentes no padrão de *distúrbio diastólico* (AR), a nível da pressão do VE e na veia pulmonar (onda A), referem-se a doentes com compromisso da *compliance* do VE na fase de enchimento lento e que têm um aumento na pressão telediastólica do VE.

Parâmetros obtidos por TDI em combinação com índices de *Doppler* clássico de enchimento do VE têm sido usados para avaliação das pressões de enchimento desta cavidade.^{326,339,349} Quando o índice de pressão de enchimento do VE é calculado pela razão entre o pico máximo da onda E do fluxo transmitral e a velocidade tecidual máxima da onda e_m segmentar, designa-se por E/e_m ou E/e' , com valor normal inferior a 8 cm/seg,²⁹⁵ e é relativamente independente das variações da carga.^{269,341-343}

As velocidades obtidas por TDI sofrem influência não apenas de eventos mecânicos regionais mas também de movimentos de translação global e de rotação do coração. Por essa razão, as imagens são obtidas habitualmente através de janela acústica apical, já que as velocidades longitudinais do VE são menos afectadas pelo movimento translacional.³⁴¹⁻³⁴³

A disfunção diastólica está associada a anomalias substanciais do relaxamento activo e da rigidez passiva do VE. O tempo de desaceleração da velocidade de fluxo transmitral inicial (TDE) e a velocidade diastólica precoce do anel mitral (e_m) são vulgarmente usados como índices não invasivos de relaxamento miocárdico. Enquanto o TDE varia com as alterações dinâmicas da pressão de enchimento do VE, e_m mostra-se relativamente independente da carga; TDE é útil para estimar o grau de disfunção diastólica mas, por outro lado, e' ajuda a distinguir o padrão pseudo-normal de enchimento, detectado pelo *Doppler* do fluxo mitral, dos restantes perfis de disfunção.^{269,326}

O relaxamento activo representa a velocidade de transição entre estado contráctil (sístole) e estado relaxado (diástole). Inicia-se um pouco antes do encerramento da válvula aórtica e termina na fase de enchimento rápido, passivo. Está fortemente relacionada com a recaptção activa de Ca^{2+} citosólico (ATP dependente) para o interior do retículo sarcoplasmático do miócito contraído, fenómeno lentificado no indivíduo idoso, no hipertenso e no diabético, parcialmente revertido pelo exercício físico.¹¹⁸ O relaxamento passivo, também comprometido nesses casos, está sobretudo ligado à complacência do miocárdio e aos efeitos da fibrose tecidual.^{118,326} Os parâmetros dependentes da carga reflectem o estado fisiológico dinâmico da pressão de enchimento face às condições existentes no momento do exame, bem como a resposta a manipulações terapêuticas (componente modificável). A velocidade de *Doppler* tecidual e_m reflecte mecanismos passivos e activos da velocidade de relaxamento do miocárdio. Variações no encurtamento do eixo longo do VE têm pouca influência na FEjVE ou no volume de ejeção. A maior parte deste último é produzida pela contracção do eixo curto do VE, o que explica como pode ser observada a diminuição das velocidades de *Doppler* tecidual anular sistólica s_m ou diastólica e_m na presença de FEjVE normal.³²⁶

Hoje em dia, torna-se possível avaliar variações na extensão da fibra miocárdica denominadas de *strain*.^{295,296,327,341} A actual era da avaliação do "strain" miocárdico teve o seu início através de um trabalho de *Heimdal* e colaboradores, publicado em 1998, onde a medição do *strain rate* se obtinha por comparação com a velocidade dos tecidos adjacentes.³⁵² Nos últimos dez anos várias publicações têm atestado a evolução da técnica e a sua importância crescente ao permitir quantificar as velocidades de contracção e relaxamento miocárdicos de forma mais objectiva e reprodutível.^{295,336,341,344,353}

A Associação Americana de Ecocardiografia e a Associação Europeia de Ecocardiografia produziram recentemente (2011) um documento de consenso²⁹⁵ onde definem o significado da

nomenclatura actual respeitante às novas metodologias: a) Deslocação ou *displacement*, d , representa a distância que dado elemento percorre, tal como *speckle* ou estrutura cardíaca, entre duas imagens consecutivas; b) Velocidade, v , caracteriza a deslocação por unidade de tempo; c) *strain*, ε , descreve a deformação do miocárdio ou seja a modificação fraccional na extensão de um segmento miocárdico e é expressa em percentagem, podendo assumir valor positivo (alongamento) ou negativo (encurtamento); d) *strain rate*, SR , corresponde à velocidade de deformação (unidade: 1/seg ou $1.\text{seg}^{-1}$), podendo os valores ser expressos para cada segmento (*strain segmentar*), como valor médio para todos os segmentos (*strain global*) ou para cada uma das áreas teóricas de distribuição vascular (*territorial strain*); e) rotação do VE refere-se à rotação do miocárdio em torno do seu eixo longo e denomina-se deslocação rotacional, expressa em graus ($^{\circ}$), sendo positiva se em sentido anti-horário e negativa se em sentido horário – o ângulo puro de torção corresponde à diferença absoluta entre rotação do ápex e da base ($^{\circ}$) e o termo torção refere-se ao gradiente resultante do ângulo de torção aferido ao eixo longo do VE ($^{\circ}/\text{cm}$).^{295,336,341}

A arquitectura em espiral dos feixes de fibras miocárdicas determina que o *strain* promova deformação em múltiplas direcções.³⁴¹ Assim, as alterações na geometria do VE durante a sístole estão intimamente relacionadas com *strain* radial (eixo curto), longitudinal (eixo longo) e circunferencial ou meridional (torção). O *strain* miocárdico pode ser quantificado de modo não invasivo através de várias metodologias: ressonância magnética, TDI ou ecocardiografia bidimensional de elevado *frame-rate* por técnica de *speckle tracking* (STI).^{295,341}

O *strain* analisado por TDI quantifica a deformação tecidular baseando-se em modificações da velocidade por *Doppler*. Algumas limitações fundamentais são de considerar: por um lado, ao examinar o movimento tecidular relativamente ao transdutor, o resultado obtido vai depender da localização deste último e do ângulo de captação da imagem (interroga apenas os segmentos alinhados em paralelo com o ângulo de incidência *Doppler*), além de não considerar o comportamento dos tecidos adjacentes (assim, por exemplo, uma área hipocinética ou mesmo acinética poderá parecer movimentar-se normalmente por arrastamento compensatório do miocárdio adjacente); por outro lado, a avaliação da função apical fica prejudicada pois pela técnica de TDI a sua mobilidade é praticamente nula. Pelo contrário, a tecnologia de *speckle tracking* torna-se menos sensível a estes problemas e é menos afectada pelo movimento translacional. Passa a ser possível avaliar a variação intrínseca da deformação de cada segmento do miocárdio dentro da região da amostra e portanto sem a influência do efeito de *tethering* ou repuxamento segmentar dos tecidos contíguos, enquanto a qualidade da imagem assume provavelmente maior relevância.^{342,354}

O *strain* (ε) de um segmento é calculado segundo a fórmula $L_1 - L_0 / L_0$, onde L_1 corresponde à dimensão final e L_0 à dimensão inicial do segmento miocárdico em análise. O *strain rate* (SR)

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

de um segmento de determinado comprimento (L_0) é dado pela igualdade: $SR = (V_1 - V_2)/L_0$, onde V_1 e V_2 são as velocidades de deformação em cada extremidade do segmento L_0 .^{341,355,356} Estudos recentes mostraram estreita correlação entre o SR e índices de contractilidade do VE e entre *strain* (ϵ) e volume de ejeção do VE.^{295,341}

Estas grandezas (*strain* e *strain rate*) têm sido usadas experimentalmente, através de avaliação por *Doppler* tecidual,^{355,356} por *speckle tracking*,^{341,350,357} ou mesmo por RMN,³⁵⁸ como indicador sensível de doença cardíaca subclínica em várias entidades como hipertensão,^{295,356,359,360} diabetes,^{295,341,349,357,358} doença de Fabry³⁶¹ e patologias infiltrativas²⁹⁵ mas também em relação com a resposta do miocárdio a algumas terapêuticas.³⁶¹⁻³⁶⁴ De facto, a redução do *strain* e do *strain rate* tem sido mesmo correlacionada com a fibrose miocárdica.³⁶¹

Durante o ciclo cardíaco, para além da deformação radial e longitudinal, existe ainda a deformação torcional do VE devido à orientação helicoidal das fibras miocárdicas.^{341,365,366} Durante a sístole, os segmentos miocárdicos basais do VE rodam em sentido horário enquanto os segmentos apicais giram em sentido anti-horário, sentido predominante das fibras epicárdicas. Existe no início, antes da abertura da válvula aórtica, curto movimento contrário, sobretudo no adulto jovem e que se vai perdendo com a idade.^{341,365,366} Na diástole, o movimento volta a dar-se precisamente na direcção oposta, o chamado *untwisting* ou desenrolamento, rodando agora o ápex em sentido horário e a base em sentido anti-horário, num movimento de "*elastic recoil*" que gera efeito de sucção e prepara o VE para a diástole seguinte. A rotação apical é o principal componente da torção sistólica global do VE e, na fase diastólica subsequente, é ainda o desenrolamento do ápex que detém o papel dominante, assumindo a rotação basal menor relevo.^{269,336,341,363,365,366}

A torção sistólica do VE tende a equilibrar o encurtamento sarcomérico entre camada endocárdica e camada epicárdica. A contracção epicárdica domina a direcção da torção porque as suas fibras têm maior raio e portanto produzem maior torque do que as das camadas internas. Este processo constitui provavelmente um mecanismo de armazenamento de potencial energético durante a ejeção ventricular, a ser libertado durante a fase precoce da diástole seguinte, facilitando o enchimento rápido através do movimento de retracção elástica.^{295,341,365,366} Deste modo, a contracção e o relaxamento do miocárdio ventricular esquerdo estão estreitamente interligados. A energia potencial armazenada durante a sístole é convertida em energia cinética durante a diástole, conectando efectivamente ambas as fases do ciclo cardíaco. No entanto, o movimento de desenrolamento ocorre independentemente do enchimento ventricular e é acentuado pelas catecolaminas, sendo que a velocidade de "*untwisting*" se relaciona com a descida de pressão do VE e a magnitude da força de restauro parece estar inversamente relacionada com o volume telessistólico. A velocidade máxima de desenrolamento do VE ocorre cerca de 60 msec antes do movimento de alongamento do longo eixo e de

expansão do eixo curto; 40-50% desenrola-se até à abertura da válvula mitral e o restante completa-se durante a fase de enchimento rápido do VE.^{295,326,336,341}

A deformação torcional pode ser quantificada com tecnologia de RMN, TDI ou imagem de *speckle-tracking*.^{336,341}

A ocorrência de índice pós-sistólico (porção relativa do encurtamento global do VE que ocorre após encerramento da válvula aórtica) é determinada habitualmente com base no *strain* longitudinal e interfere frequentemente com as fases iniciais da diástole, mormente com a de relaxamento isovolumétrico, sendo frequente em indivíduos idosos, na hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e na doença coronária.³⁶³

1.7.3 Marcadores bioquímicos de função cardíaca – peptídeos natriuréticos como biomarcadores de disfunção cardiovascular

O conceito de "biomarcador", definido internacionalmente como "uma característica objectivamente mensurável e usada como indicador de processos biológicos normais, processos patogénicos, ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica", tem sido largamente utilizado em medicina como auxiliar diagnóstico, prognóstico e de monitorização de eficácia terapêutica num grande número de situações patológicas, nomeadamente no âmbito da doença cardiovascular.³⁶⁷

O recurso a biomarcadores de lesão e necrose miocárdica na prática clínica cardiológica data desde há décadas, evoluindo progressivamente em sensibilidade e especificidade até às actuais troponinas. A sua contribuição para um diagnóstico precoce e preciso de síndrome coronária aguda tornou-se fundamental, possibilitando intervenção terapêutica mais correcta e eficaz.³⁶⁸

Contudo, no que diz respeito à disfunção ou mesmo à insuficiência cardíaca, existe ainda controvérsia em relação a eventuais indicações e consequente utilidade dos biomarcadores estudados, sendo na sua maioria encarados com algum cepticismo. Na realidade, a sua utilização na abordagem da insuficiência cardíaca deverá ser consubstanciada por um exame clínico rigoroso, tendo em mente as limitações (falsos positivos e falsos negativos) de cada teste. Os peptídeos natriuréticos têm sido os mais trabalhados, quer em investigação quer na prática clínica, embora outros marcadores neuro-humorais, inflamatórios e metabólicos possam adicionar informação complementar àquela fornecida pelos ensaios de peptídeos natriuréticos tipo B actualmente disponíveis.^{369,370}

Estes biomarcadores são considerados por vários autores como valiosos auxiliares para o diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada, aguda ou agudizada, em doentes com dispneia de etiologia duvidosa, no contexto de um serviço de urgência, sobretudo quando não se

dispõe de apoio ecocardiográfico.^{369,371-373} Além do mais, a avaliação dos níveis séricos de cada um dos peptídeos tem sido implementada nos algoritmos de rotina para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.^{151,152,374} Estudos comparativos entre a capacidade diagnóstica destes biomarcadores, já bem estabelecida, e a de outros mais inovadores como a proguanilina, a prouroguanilina, o fragmento C-terminal do precursor da endotelina-1 (CT-proET-1) ou a adiponectina mostraram que apenas as concentrações aumentadas de peptídeo natriurético tipo B (BNP) e de pro-peptídeo natriurético tipo A médio-regional (MR-proANP) forneceram informação semelhante e clinicamente útil para diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada.^{369,370} De facto, a acção quer do BNP quer do ANP contraria as anomalias fisiopatológicas da insuficiência cardíaca aguda e descompensada, nomeadamente as que conduzem à sobrecarga de volume e de pressão com consequente estiramento das paredes cardíacas.^{375,376}

O sistema do peptídeo natriurético compreende uma família de péptidos, estruturalmente semelhantes mas geneticamente distintos, que inclui o peptídeo natriurético auricular (ANP), o peptídeo natriurético tipo B (BNP) – ambos com origem nas células do miocárdio – e o peptídeo natriurético tipo C (CNP), proveniente das células do endotélio vascular.^{375,376} Funcionam como antagonistas naturais do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS), ambos de actividade exacerbada no idoso.³⁷⁵⁻³⁷⁷ Os péptidos natriuréticos cardíacos promovem a natriurese e a diurese, agem como vasodilatadores e exercem efeitos antimitogénicos nos tecidos cardiovasculares.^{375,376} O BNP e o ANP são ambos segregados pelo miocárdio em resposta ao *stress* hemodinâmico.^{375,376} Considera-se que níveis elevados de BNP reflectem alterações ventriculares estruturais e funcionais. Alguns trabalhos com peptídeos natriuréticos tipo B encontraram correlação positiva com o índice de massa ventricular esquerda e níveis séricos ligeiramente mais elevados em indivíduos hipertensos.^{370,378,380} Os níveis acrescidos de BNP são basicamente produzidos como resposta à distensão da parede ventricular esquerda e à sobrecarga de volume. O ANP e o BNP têm expressão predominante respectivamente nas aurículas e nos ventrículos e são importantes na regulação da pressão arterial, dos electrólitos e da homeostasia do volume intravascular.^{375,376} A activação do sistema de péptidos cardíacos é elevada ao máximo na disfunção ventricular e tem um papel importante na manutenção do estado compensado da insuficiência cardíaca assintomática e no atraso da progressão da doença.^{375,376} O aumento da dimensão da aurícula esquerda associa-se frequentemente à elevação de BNP e de ANP, o que pode reflectir disfunção diastólica subclínica.^{338,381} Processos que aumentem o esforço ou o estiramento diastólico da parede ventricular elevam os valores de BNP, mesmo na ausência de disfunção ventricular esquerda. Condições como HTA, fibrilhação auricular (FA), estenose aórtica, hipertiroidismo, angina instável, insuficiência cardíaca direita, acidente vascular cerebral (AVC), nefropatia diabética, anemia e sepsis severa têm sido associadas com níveis elevados de BNP.³⁶⁸

O BNP é sintetizado dentro do cardiomiócito como pré-pro-hormona (preproBNP) de 134 aminoácidos, de onde deriva a proteína precursora proBNP108. Esta é cindida no interior ou à superfície dos miócitos por uma protease, sendo os produtos resultantes (um péptido C-terminal, fisiologicamente activo, designado por BNP, e um fragmento de pro-hormona N-terminal ou NT-proBNP) libertados no fluxo sanguíneo. A semi-vida média do BNP é de cerca de 18 minutos enquanto a do N-terminal pro-BNP ronda os 90-120 minutos; o primeiro sofre endocitose e degradação enzimática, pela endopeptidase neutral, e o segundo é eliminado via renal e através do sistema reticulo-endotelial.^{368,369,375,376} Daqui resulta que os níveis circulantes de BNP são inferiores aos de NT-proBNP, apesar de produzidos em quantidades semelhantes.

O peptídeo natriurético tipo B é também um indicador prognóstico seguro em todos os estadios de insuficiência cardíaca, nomeadamente em doentes sujeitos a cirurgia cardíaca e não-cardíaca e nos indivíduos com síndromes coronárias agudas.^{368,374-376,380} Os doseamentos seriados de BNP em doentes internados com insuficiência cardíaca, quando significativamente decrescentes, predizem evolução favorável.³⁶⁸ Os níveis circulantes de peptídeos natriuréticos não se correlacionam com a presença ou a ausência de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Por outro lado, o seu doseamento não permite o diagnóstico diferencial entre disfunção sistólica e diastólica mas o padrão restritivo apresenta valores superiores em comparação com a anomalia de relaxamento.^{375,376}

Apesar de algumas características individuais influenciarem os níveis séricos de BNP, quer positivamente (idade, sexo feminino, disfunção renal, drogas como IECA, ARAII, espironolactona e β -bloqueadores) quer negativamente (excesso ponderal e obesidade), não invalidam a capacidade diagnóstica e prognóstica deste indicador.^{368,370} O valor normal é habitualmente de 10pg/ml, considerando-se pouco provável a existência de insuficiência cardíaca para valores de BNP inferiores a 100 pg/ml.^{151,152,368,374}

O papel do BNP no rastreio de populações não seleccionadas é ainda controverso embora alguns trabalhos em populações sem insuficiência cardíaca conhecida sugiram que os níveis de BNP predizem o aparecimento de disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e eventos vasculares major, sobretudo em populações de alto risco.^{368,370} O conhecimento dos determinantes para as concentrações séricas de BNP e das potenciais limitações destes ensaios é a chave para a correcta valorização dos resultados encontrados.

É provável que uma estratégia de combinação multi-biomarcadores, objectivando as várias fases e mecanismos de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, venha a ser requerida e possível no futuro, como valioso método complementar para uma informação óptima que permita um rastreio eficiente bem como diagnóstico precoce, estadiamento adequado, terapêutica dirigida e correcta determinação do prognóstico deste complexo processo patológico.

Objetivos

2. Objectivos do estudo

A importância da determinação do risco cardiometabólico global é suportada pela evidência de que vários factores de risco cardiovascular coexistem no mesmo indivíduo, não surgindo habitualmente de forma isolada.^{18,29,106,147,149,151,152} Alguns mesmo, nomeadamente a idade ou a hiperglicemia, poderão determinar uma maior predisposição, face aos restantes, para a ocorrência de eventos agudos.^{4,24,382} O prognóstico cardiovascular é assim orientado por combinações de factores de risco que, mais do que adicionarem, potenciam os seus efeitos deletérios.

O risco cardiometabólico engloba conceitos emergentes como sejam a síndrome metabólica redefinida, pré-diabetes ou hiperglicemia intermédia,^{20,38,43,45} a disfunção sistodiastólica do ventrículo esquerdo (avaliada por tecnologias *Doppler* inovadoras, mais sensíveis e reprodutíveis),^{151,269,294,295} alguns indicadores séricos e/ou tissulares como a elastase, peptídeos de elastina, inibidores endógenos da elastase^{301-308,312-315,323} e peptídeos natriuréticos,^{368-370,375,376} podendo marcar precocemente a história natural do processo fisiológico de envelhecimento, antes mesmo da revelação dos factores de risco tradicionais. Supõe-se que o valor preditivo destas novas entidades em relação a eventos cardiovasculares adversos não é negligenciável, sobretudo no idoso, pelo que o conhecimento e a apreciação de um conjunto de factores de risco cardiometabólico, incluindo os mais inovadores,^{82,103,113,127,144} deverá tornar-se uma parte crucial da avaliação do risco cardiovascular do indivíduo, criando importantes oportunidades para uma intervenção atempada e eficaz.^{58,59}

○ **Com o presente trabalho pretendeu-se alcançar os seguintes objectivos:**

- 1- Avaliar o comportamento cardíaco na idade avançada, no animal e no ser humano, e saber qual o peso da hiperglicemia e/ou da sobrecarga glucídica nas eventuais alterações encontradas ao nível da estrutura cardíaca e função ventricular esquerda;
- 2- Saber se as alterações cardíacas eventualmente encontradas se relacionam com os factores de risco cardiovascular na idade avançada ou se a idade por si só nivela os efeitos a nível cardíaco quer em experimentação animal quer em humanos;
- 3- Determinar qual a anomalia de função ventricular esquerda predominante nos humanos estudados tendo em conta a idade e o estado metabólico;
- 4- Procurar relacionar as alterações eventualmente detectadas na avaliação cardiovascular e nos marcadores bioquímicos de doença cardiovascular com o grau de disglucemia e escalão etário nos humanos;
- 5- Conhecer o papel da actividade das elastases em idade avançada e no idoso diabético e em que termos poderá a mesma variar com o comportamento cardíaco;

- 6- Verificar qual a mais-valia da determinação dos parâmetros emergentes da ecocardiografia *Doppler* na detecção precoce de anomalias da função sistó-diafólica ventricular esquerda e quais as potenciais vantagens da sua aplicação na prática clínica em humanos.

Ensaio em modelo *in vivo*

3. Ensaio em modelo *in vivo*

3.1 Introdução e fundamentação teórica

A experimentação com modelos *in vivo* tem constituído, por extrapolação, um auxiliar importante no avanço do conhecimento médico, quer na área da fisiopatologia quer no âmbito da prevenção e da terapêutica. Vários são os modelos adoptados, dependendo dos fins pretendidos e das técnicas a aplicar. A espécie *Rattus norvegicus* – estirpe *Wistar* (casta *outbred*), linhagem desenvolvida inicialmente na Alemanha, em 1906, e posteriormente nos Estados Unidos da América (Instituto *Wistar*, Filadélfia), tem sido largamente utilizada em investigação biológica e médica. Data de 1828 a primeira vez que um destes exemplares mutantes albinos foi usado experimentalmente em laboratório, num estudo sobre jejum prolongado.³⁸³ De acordo com informação cedida pelo Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, conjugada com os dados fornecidos pelo laboratório de origem, *Charles River Laboratories*, considera-se que a esperança média de vida da casta *Wistar Hannover (Wistar Han)*, dependendo das condições em que são mantidos os animais, rondará os 12 a 26 meses, a mais longa para as fêmeas, sendo jovens adultos a partir das 8 semanas de idade, adultos após as 12 a 19 semanas e “velhos” para além dos 9 a 12 meses. Tipicamente, possuem comprimento de cauda inferior ao do corpo.³⁸⁴

Ao inverso dos murganhos, as espécies de ratos geralmente não são transgénicas ou geneticamente modificáveis, devido a dificuldades técnicas relacionadas com o tratamento das *stem cells* embrionárias e *gene knockout*.³⁸³ No presente trabalho, a opção por uma espécie animal sem manipulação ou predisposição genética para a diabetes ou para a insuficiência cardíaca pretendeu salientar a influência de factores extrínsecos, e portanto modificáveis, na génese do dismetabolismo glucídico bem como no comportamento cardíaco ao longo do processo de maturação e envelhecimento.

Estudos experimentais com modelos *in vivo* de pequenos roedores permitem uma avaliação directa das eventuais alterações cardíacas com a idade ou relacionadas com a hiperglicemia, sem interferência precoce da doença coronária aterosclerótica.³⁸⁵

Tentando mimetizar cada um dos dois tipos de diabetes *mellitus* mais frequentes na população humana, opta-se frequentemente pela indução de hiperglicemia quer por destruição das células β pancreáticas com agente químico betacitotóxico (diabetes *mellitus* tipo 1 – DMT1)³⁸⁶ quer através de uma sobrecarga glucídica crónica (diabetes *mellitus* tipo 2 – DMT2).³⁸⁷ O diagnóstico de diabetes tem sido considerado em vários trabalhos, tal como para os seres humanos, sempre que o valor de glicemia ocasional iguala ou ultrapassa os 200mg/dl, em pelo menos duas avaliações distintas, associadamente a sinais de hiperglicemia como poliúria, polidipsia e polifagia.^{19,29,388}

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

O exame ecocardiográfico aplicado a animais de pequeno porte tem vindo a demonstrar excelente correlação com resultados de estudos cintigráficos, de ressonância magnética ou mesmo de hemodinâmica.³⁸⁹⁻³⁹⁷ Tornou-se, assim, uma técnica de eleição para abordagem da função cardíaca pois, com favorável relação custo-efectividade, permite avaliações seriadas do mesmo animal sem implicar o seu sacrifício. É uma técnica não invasiva e facilmente reprodutível, muito útil na avaliação das várias alterações cardíacas relacionadas com as manipulações metabólicas a que o animal vai sendo submetido.

Têm sido postuladas várias hipóteses explicativas para o comportamento do ventrículo esquerdo na diabetes *mellitus*. Considerando estudos em ratos pré-diabéticos, as alterações do metabolismo glucídico e lipídico associam-se a aumento do *stress* oxidativo ao nível do ventrículo esquerdo, contribuindo para a pontagem de colagénio miocárdico por produtos de glicosilação avançada, alteração de proteínas contrácteis e compromisso da função diastólica.³⁹⁸⁻⁴⁰¹ No entanto, em modelos de ratos com expressão evidente de receptores miocárdicos GLUT1, o aumento da utilização da glicose não mediada pela insulina, em corações hipertrofiados, parece ter efeito protector contra a disfunção contráctil e dilatação do ventrículo esquerdo, face a situações crónicas de sobrecarga de pressão.¹⁷⁰ Recentemente, aberrações na estrutura ou alterações do metabolismo da elastina foram detectadas numa grande variedade de doenças hereditárias ou adquiridas, tal como a arteriosclerose e outras doenças degenerativas do tecido conjuntivo vascular.⁴⁰²

Pesquisadas as relações entre a abordagem imagiológica e o exame anatomo-patológico, as mesmas se poderão revestir de singular importância, quer para uma melhor aferição da primeira quer para validar as conclusões a retirar do estudo em causa.

A hipótese de que a hiperglicemia, quer por sobrecarga glucídica crónica conduzindo eventualmente à DMT2 quer por destruição das células β pancreáticas simulando a DMT1, possa influenciar a evolução do comportamento cardíaco de modo diferente, tendo em conta a idade do indivíduo, está subjacente ao desenho do estudo. Para a testar, estabeleceram-se como objectivos primordiais os seguintes:

- i. Conhecer a evolução da estrutura e do comportamento cardíaco com a idade no organismo diabético (DMT1 ou DMT2) e no organismo não diabético;
- ii. Avaliar qual a influência da sobrecarga glucídica crónica na estrutura e no comportamento cardíaco ao longo do tempo de vida.

3.2 Material e Métodos

3.2.1 Animais de Laboratório

O presente trabalho decorreu nas instalações do Instituto de Patologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, contando ainda com o apoio logístico e de manutenção dos animais em experiência por parte do Biotério da mesma Faculdade.

Os animais foram manuseados em conformidade com a legislação em vigor sobre “*bem-estar animal*”, aplicável a animais utilizados para fins científicos, tendo o projecto de estudo recebido aprovação tanto por parte da Direcção Geral de Veterinária como da Comissão de Ética da Universidade de Coimbra.

Os ratos foram alojados em grupos de dois por gaiola, com acesso *ad libitum* a ração padrão para roedores (*A04 – Scientific Animal Food and Engineering*) e a água acidificada (pH 2,6-3,0) com acção bactericida, colocadas em recipientes próprios. O ambiente das salas ofereceu ao longo de toda a experiência condições adequadas e controladas de ventilação, temperatura ($22\pm 2^\circ$ Celsius) e humidade relativa ($55\pm 10\%$) bem como ciclos alternados de 12 horas de luz / 12 horas de escuridão.

A experiência incluiu um total de 48 machos da estirpe *Wistar Han (outbred stock)*, provenientes dos *Laboratórios Charles River*, adquiridos com idade de 4 semanas e peso inicial entre os 64 e os 83 gramas por rato (em média $72,67\pm 5,22$ g). Todos os animais cumpriram um período prévio protocolar de sete dias de “quarentena”, após entrada no biotério, e mantiveram-se em estudo durante onze semanas (ao atingir idade madura) ou vinte e sete semanas (ao alcançar idade avançada), de modo aleatório, consoante o grupo a que eram alocados.

3.2.2 Metodologia

Tratou-se de um estudo aberto e comparativo. Após o período de habitual “quarentena” que seguiu a recepção dos animais, estes foram submetidos a avaliação inicial do peso, comprimento e punção da veia da cauda para determinação da glicemia, considerando-se este o 1º dia do estudo (às 5 semanas de idade). Os animais foram distribuídos aleatoriamente por quatro grupos: **Grupo I** (n= 14): animais sem manipulação, sacrificados ao fim de 16 semanas (idade madura); **Grupo II** (n=10): animais sem manipulação, sacrificados ao fim de 32 semanas (idade avançada); **Grupo III** (n=10): animais sujeitos à administração intraperitoneal (i.p.) de *estreptozotocina* (SZT) às 12 semanas de vida e com sobrecarga glucídica crónica a partir das 14 semanas por administração de solução aquosa de sacarose em concentração crescente (25% e 50%), sacrificados ao fim de 32 semanas (idade avançada); **Grupo IV** (n=14): animais sujeitos

à administração de *estreptozotocina* (SZT) via i.p. às 6 semanas de vida e sacrificados ao fim de 16 semanas (idade madura).

a) Indução de hiperglicemia (associada ou não a diabetes *mellitus* tipo 1 ou tipo 2)

A *estreptozotocina* (STZ) – *Streptozocina* (referência S0130, Sigma-Aldrich Chemical Co.) foi administrada por via intraperitoneal (i.p.), numa dose única de 50 mg/Kg, dissolvida em tampão citrato (100 mM de citrato, pH 4,5), às 6 semanas de vida no Grupo IV e às 12 semanas no Grupo III, após 16 horas de jejum.^{73,403} Foi usado sempre um volume de 0,5 ml/200g de peso corporal. Os controlos foram sujeitos a injeção i.p. de igual volume da solução citrato de modo a manter todos os animais submetidos ao mesmo grau de agressão. Nas seis horas seguintes à administração de *estreptozotocina*, os animais foram alimentados por via oral com solução de glicose a 30%, entre 3 a 10 ml por animal, com registo de glicemias venosas de 2 em 2 horas, de forma a poder prevenir hipoglicemias resultantes da destruição massiva das células β pancreáticas com conseqüente libertação da insulina intracelular.³⁸⁶ No Grupo IV, a experiência animal foi iniciada duas a quatro semanas após administração do agente betacitotóxico.

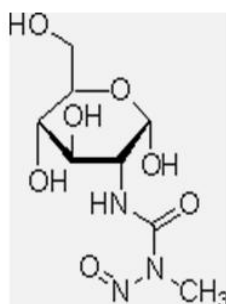


Figura 6. N-(Metilnitrosocarbamoil)- α -D-glucosamina, *Streptozocina*

A *estreptozotocina* (*Streptozocina*), uma glucosamina-nitrosourea (Figura 6), é frequentemente usada em investigação fundamental para indução de DMT1. Trata-se de um agente alquilante do ADN que entra na célula exclusivamente através da proteína transportadora da glicose GLUT2. Tem efeito diabetogénico, pela especial toxicidade com que atinge as células dos ilhéus pancreáticos produtoras de insulina. Actua como fonte libertadora de óxido nítrico, induzindo a morte das células β e produzindo assim um modelo animal bastante semelhante à DMT1.³⁸⁶

Tal como está documentado em alguns trabalhos, a administração de *estreptozotocina* i.p. às 12 semanas de idade não reproduziu o modelo de DMT1 (rendimento de indução nulo). Obteve-se apenas hiperglicemia moderada,^{386,404-408} mantendo-se ainda abaixo dos 200 mg/dl cerca de duas semanas após a injeção do produto, embora se reconhecesse uma certa

tendência para valores mais elevados do que o habitual, mesmo dentro da considerada normoglicemia. A partir da 14.^a semana de vida, foi iniciada sobrecarga glucídica, passando a ser fornecida a estes 10 animais-teste mais velhos, também de modo *ad libitum*, uma solução de sacarose a 25% nos biberões habituais. Ao fim de duas semanas, a vigilância regular das glicemias venosas foi mostrando apenas modesta subida dos seus valores, o que levou a aumentar-se a concentração de sacarose na água de beber para 50%, da 20.^a semana de vida em diante.

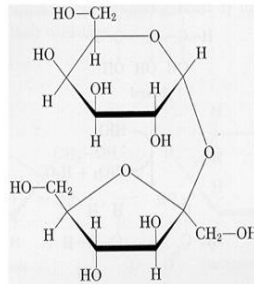


Figura 7. Fórmula da sacarose (C₁₂H₂₂O₁₁), dissacárido formado pela união de uma molécula de glicose com uma molécula de fructose (vulgo: açúcar de mesa); substância adicionada à água do biberão dos animais do Grupo III

b) Evolução estato-ponderal, monitorização glicémica e estudo analítico

Os dados **estato-ponderais** de cada animal (peso, comprimento do corpo com e sem cauda) foram registados regularmente duas vezes por semana, bem como o valor de **concentração ocasional de glicose no sangue total** (expressa em mg/dl) através de punção da veia da cauda – colheita da amostra em tiras reactivas para leitura em aparelho *Accutrend GCT (Roche Diagnostics GmbH, Germany)*, segundo método da *glicose-oxidase*. Contudo, nas 72 horas que se sucederam ao momento de indução de diabetes com *estreptozotocina*, tornou-se necessária uma monitorização apertada destes valores. No presente trabalho, apenas serão apresentados os resultados das glicemias da veia da cauda correspondentes ao momento de realização do ecocardiograma.

No dia do sacrifício (às 16 e às 32 semanas, consoante o grupo em causa), além da recolha de **dados morfológicos e morfométricos**, foi realizada **colheita de sangue arterial** a nível da aorta abdominal (cerca de 2,5 a 3 ml de cada exemplar), respeitando, pelo menos, 8 horas de jejum prévio. As amostras foram transportadas de imediato para o Laboratório de Patologia Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra para determinação dos seguintes parâmetros: glicose, ureia, creatinina, colesterol total, triglicerídeos, proteínas totais, albumina, ionograma, proteína C reactiva de alta sensibilidade (PCRas) e peptídeo natriurético tipo B (BNP), segundo protocolos e técnicas em vigor na referida instituição. Apenas se apresentarão os dados

referentes a glicemia, trigliceridemia, colesterolemia, níveis séricos de BNP e de PCRas, tendo-se confirmado a normalidade dos restantes itens analisados.

Para uma correcta interpretação dos valores obtidos, tomou-se como referência a informação do laboratório de origem dos animais (*Charles River Laboratories*) que, em publicação de Março de 2008,⁴⁰⁹ indicava os intervalos de normalidade da maioria dos parâmetros analisados, por sexo e por grupos etários (exceptuando o BNP e a PCRas). Assim, segundo a fonte mencionada, para machos *Wistar Han* com 8 a 16 semanas vida, os valores de glicemia oscilam normalmente entre 70 e 208 mg/dl (média: 123±38 mg/dl), a trigliceridemia varia entre 20 e 114 mg/dl (média: 44±21 mg/dl) e a colesterolemia total entre 37 e 85 mg/dl (média: 58±13 mg/dl). Para animais do mesmo sexo mas com idade igual ou superior a 17 semanas, a glicemia varia habitualmente entre 106 e 184 mg/dl (média: 141±19 mg/dl), a trigliceridemia entre 27 e 160 mg/dl (média: 62±32 mg/dl) e, finalmente, a colesterolemia total entre 37 e 95 mg/dl (média: 59±15 mg/dl).

Quanto aos restantes parâmetros laboratoriais (BNP e PCRas) e à avaliação ecocardiográfica, dado que o laboratório *Charles River* não possuía, na sua base de dados, limiares de normalidade para ratos *Wistar Han*, tomou-se em consideração quer os resultados apresentados na literatura consultada quer os valores obtidos nos ratos-controlo^{390-397,410-412} já que, segundo *Rottman* e col., pode haver variações dentro da mesma estirpe, dependendo do modo como os animais são acondicionados ao longo do tempo.³⁹⁰

c) Avaliação ecocardiográfica em Modo M (monodimensional) e Real time ou 2D (bidimensional)

O **ecocardiograma** (técnica mono- e bidimensional) foi realizado à 8.^a, à 16.^a e à 32.^a semanas de vida. Todos os animais foram submetidos a este exame em período pós-prandial vespertino, entre as 15 e as 18 horas, de modo aleatório e cego para o cardiologista executante.

Após colheita dos dados morfológicos e remoção da pilosidade da região torácica ventral, imobilizou-se cada animal através de moderada contenção física, colocando o mesmo em posição de decúbito dorsal com discreta lateralização esquerda, de modo a obter a melhor *janela* possível. A determinação da glicemia por picada da extremidade da veia da cauda era deixada para o final, de modo a evitar mais um factor de *stress* antes da realização do estudo cardíaco.

Recorreu-se a tecnologia de ecocardiografia bidimensional (2D) transtorácica, utilizando o equipamento portátil **Vivid i** (*General Electric Healthcare*), com *frame rate* elevado (155 *frames* por segundo para uma profundidade da amostra de cerca de 20mm) e com possibilidade de processamento *a posteriori* das imagens obtidas, incluindo estudo em modo M (monodimensional) anatómico. Usou-se sonda cardíaca *phased array 10S-RS* com frequência máxima de 11,5 MHz. Esta era colocada directamente sobre o tórax do rato, localizando-a

preferencialmente à esquerda, entre o esterno e as costelas. Usou-se interface de camada de gel de transmissão ultrassónica (*Aquasonic 100*, laboratórios *Parker*). Obtiveram-se imagens segundo os planos parasternal de eixo-curto e parasternal de eixo-longo. As incidências parasternais de eixo-curto foram obtidas a vários níveis deslocando a sonda por movimento de translação e apontando ligeiramente para a cintura escapular direita do animal, dirigindo-se o feixe de ultrassons para a válvula mitral, um pouco acima da inserção dos músculos papilares. Este plano de imagem bidimensional foi usado como guia para obter traçados modo M do ventrículo esquerdo.

Obtiveram-se medições de parâmetros estruturais e parâmetros funcionais em pelo menos duas sequências de imagens (10 imagens por sequência), cada uma representando a média da avaliação de três ciclos cardíacos consecutivos, com registo em suporte digital para visualização posterior das imagens recolhidas.

Determinaram-se os seguintes parâmetros, de acordo com as recomendações das Associações Europeia e Americana de Ecocardiografia,²⁹⁴ tendo ainda em conta alguns trabalhos experimentais realizados com esta técnica:³⁹⁰⁻³⁹⁷ 1. Diâmetro da aurícula esquerda (AE); 2. Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE); 3. Espessura do septo interventricular (SIV); 4. Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DdVE); 5. Massa ventricular esquerda (MVE) – parâmetro calculado a partir dos anteriores; 6. Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DsVE); 7. Frequência cardíaca (FC); 8. Fracção de encurtamento do VE (FEnVE); 9. Fracção de ejeção do VE (FEjVE). Os valores de 1. a 6. traduzem fundamentalmente características estruturais do coração esquerdo, sendo na sua quase totalidade adquiridos em diástole (excepto o DsVE).

O cálculo da massa ventricular esquerda (MVE) teve como base os dados colhidos em modo M e obedeceu à fórmula de *Teichholz*.³⁹³ Esta abordagem considera o VE como uma esfera e avalia a MVE em termos de volume sobrevalorizando, em parte, o seu valor. De acordo com o citado na bibliografia, tem sido largamente usada, especialmente em avaliações seriadas, uma vez que é de cálculo simples e, para qualquer sujeito, a magnitude e a direcção do erro permanecem constantes ao longo das várias avaliações.³³⁶

$$MVE (mg) = [(DdVE + SIV + PPVE)^3 - DdVE^3] \times 1,05$$

Na fórmula de *Teichholz*, o valor de 1,05 corresponde à massa específica do músculo cardíaco (1.05 g/cm³).³³⁶

Os parâmetros de 7. a 9. são considerados indicadores de função cardíaca e foram determinados utilizando o *software* do próprio ecocardiógrafo, nomeadamente a fracção de encurtamento e a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo.

Contudo, a fronteira entre o primeiro e o segundo grupo de valores não é de modo algum estanque pois se influenciam e condicionam mutuamente.

A partir dos dados acima descritos, e com intenção de adequar o perfil cardíaco ao biótipo de cada animal, normalizando assim os dados encontrados e evitando uma maior dispersão dos mesmos, foi calculada a razão entre a MVE e o peso do animal no dia do exame, segundo a seguinte fórmula:

$$MVE (mg) / \text{Peso do animal (mg)} \times 10^{-3}$$

d) Necrópsia

Os animais que completaram o estudo foram submetidos, na sua totalidade, a necrópsia completa com especial atenção à estrutura cardíaca, nos Grupos I e IV às 16 semanas e nos Grupos II e III às 32 semanas de vida.

Foram sacrificados por sobredosagem anestésica, dentro dos oito dias que se seguiram à realização do último exame ecocardiográfico, e sempre no período matinal (exceptuando a necrópsia de um rato do Grupo I que faleceu durante a realização do último ecocardiograma, já no período da tarde).

Após colocação do animal em decúbito dorsal na bandeja de dissecação, procedeu-se à observação do *habitus* externo e deu-se início a incisão longitudinal ventro-mediana, iniciada na pele logo acima do orifício da uretra e seguindo proximalmente em direcção à boca. Ao longo da zona de corte, destacou-se e afastou-se cuidadosamente a pele, removendo-a também da região circundante à uretra, avançando-se então para a incisão da musculatura abdominal. O rebatimento da pele e da camada muscular permitiu a visualização do *habitus* interno, abordagem da face ventral dos órgãos abdominais e colheita de amostra de sangue da aorta abdominal. A remoção do esterno, costelas e diafragma facultou o acesso ao coração e aos pulmões. Foram retirados os órgãos a interessar para o estudo: coração, secção transversal da aorta abdominal (com cerca de 5 mm de comprimento) e porção peri-esplénica do pâncreas. O fígado, os rins, o baço e os pulmões foram também colhidos para estudo em microscopia de luz. Cada órgão foi medido e pesado. O coração foi seccionado transversalmente ao nível da transição auriculo-ventricular, incluindo apenas os ventrículos. Foi calculado o índice de massa [peso do órgão (g)/ peso corporal (g)] relativamente ao coração.

Os fragmentos colhidos foram processados com inclusão em parafina, cortes de 5 μm de espessura e coloração pela *hematoxilina-eosina (H&E)*. As secções de rim foram também coradas pelo método de *MacManus*. O coração e os vasos foram ainda corados pelo *método tricrómico de Masson*, *método de MacManus* e *técnica de Verhoeff*. A coloração citoquímica coloca em evidência substâncias intra- e extra-celulares perceptíveis à microscopia óptica. O

método *tricromico de Masson* dirigiu-se fundamentalmente às fibras musculares cardíacas, interstício (colagénio tipo I) e adipócitos; o de *MacManus – PAS (Periodic Acid-Schiff)* ao espessamento da membrana basal ou colagénio intracelular. A coloração de *Verhoeff – Van Gieson* destaca sobretudo o teor em fibras elásticas, nomeadamente a nível do coração e da artéria aorta. Técnicas de imunofluorescência, imunoenzimáticas (ou outros marcadores imunológicos) e estudos citogenéticos não foram disponibilizados para o presente estudo.

O exame histológico das várias amostras colhidas foi efectuado no Laboratório de Patologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Os dados recolhidos foram analisados por grupo etário e condição metabólica (animais mais idosos, hiperglicémicos ou diabéticos *versus* animais controlo), de modo a procurar perceber se a influência da idade e da hiperglicemia nas estruturas cardiovasculares teria ou não tradução anatómica e se estas alterações poderiam eventualmente ser ou não responsáveis pelas alterações funcionais encontradas no exame cardíaco *in vivo*.

e) Planificação do estudo

Para cada um dos grupos de animais, a planificação do estudo foi a que consta no Quadro 2. A Figura 8 ilustra o desenho do estudo.

Quadro 2. Planificação do estudo

| Dia do estudo (idade do animal) | Grupo I (<i>n=14</i>) | Grupo II (<i>n=10</i>) | Grupo III (<i>n=10</i>) | Grupo IV (<i>n=14</i>) |
|---|---|------------------------------------|---|--|
| Dia 1 (5 semanas) | Avaliação inicial do peso e da glicemia (por picada na veia da cauda) | | | |
| Dia 8 (6 semanas) | | | | Injecção i.p. de STZ na dose de 50 mg/Kg |
| Dia 21 (8 semanas) | 1º Ecocardiograma + medição e pesagem + glicemia | | | |
| Dia 49 (12 semanas) | | | Injecção i.p. de STZ na dose de 50 mg/Kg | |
| Dia 63 (14 semanas) | | | 1ª sobrecarga glucídica (solução de sacarose a 25%) | |
| Dia 77 (16 semanas) | 2º Ecocardiograma + medição e pesagem + glicemia <i>Sacrifício dos animais dos Grupos I e IV</i> | | | |
| Dia 105 (20 semanas) | | | 2ª sobrecarga glucídica (solução de sacarose a 50%) | |
| Dia 189 (32 semanas) | 3º Ecocardiograma + medição e pesagem + glicemia <i>Sacrifício dos animais dos Grupos II e III</i> | | | |

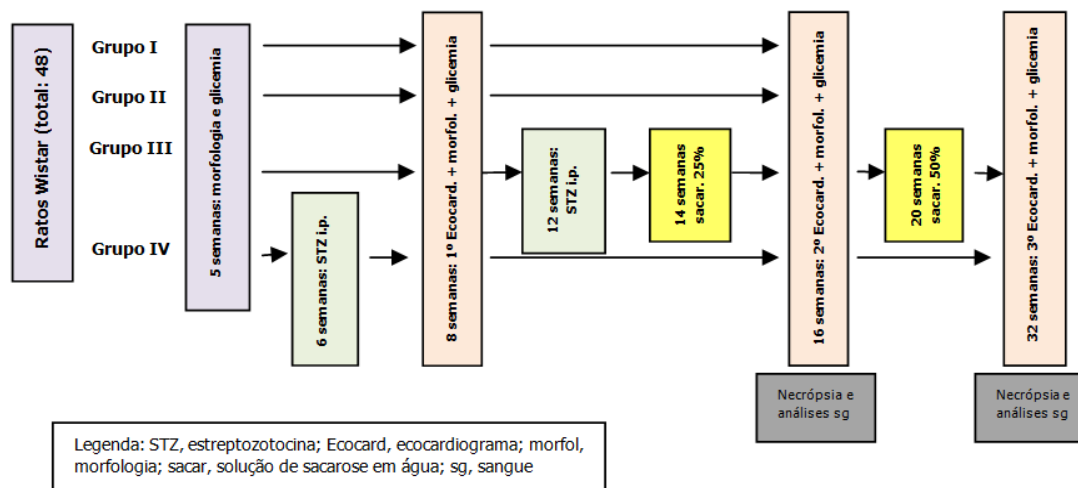


Figura 8. Desenho do estudo

f) Análise estatística

Os dados foram apresentados sob a forma de textos, tabelas e gráficos. As variáveis quantitativas foram descritas através da média aritmética e do respectivo desvio padrão e as variáveis qualitativas através de frequências absolutas e relativas. A análise dos dados foi realizada através de testes estatísticos para comprovação das hipóteses, com recurso ao *software* estatístico *SPSS (Statistic Program for Social Sciences) versão 13.1.*

Para as variáveis qualitativas, recorreu-se ao *Teste de Independência do Qui-quadrado.*

No estudo das variáveis quantitativas repetidas, foi utilizado o *Teste Wilcoxon* que corresponde ao "*teste-t*" paramétrico para amostras emparelhadas. Para as variáveis apenas com um nível de medição foi utilizado o *Teste de Mann-Whitney* correspondente ao "*teste-t*" paramétrico para amostras independentes.

Foram realizadas as estatísticas descritivas (média e desvio-padrão) de parâmetros biométricos, metabólicos e cardíacos.

Para avaliar a existência de diferenças significativas dos parâmetros estudados entre a 1ª e 2ª avaliação nos Grupos I, II, I+ II, III e IV e entre a 2ª e 3ª avaliação nos grupos II e III, foi aplicado o teste não paramétrico de *Wilcoxon* para amostras emparelhadas. Foi também estabelecida comparação entre o Grupo I+II (2ª avaliação) e o Grupo II (3ª avaliação), através do mesmo teste.

Os resultados obtidos foram comparados entre controlos e diabéticos, através do teste não paramétrico de *Mann-Whitney* para amostras independentes. Foi efectuada comparação do

Grupo I de ratos controlo com o Grupo IV de ratos STZ, sacrificados ambos às 16 semanas, e entre o Grupo II de ratos controlo e o Grupo III de ratos STZ + sobrecarga glucídica, sacrificados às 32 semanas. Realizou-se ainda a comparação entre os Grupos III e IV, na 1ª e na 2ª avaliação, às 8 e às 16 semanas respectivamente.

Os gráficos representativos dos comportamentos de algumas das variáveis nos vários grupos ajudaram na interpretação dos resultados.

Para a análise estatística, foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

3.3 Resultados

Dos 48 ratos Wistar inicialmente incluídos no estudo, três foram excluídos por óbito precoce, ou seja, antes da realização do primeiro ecocardiograma (um do Grupo I e dois do Grupo II), o que corresponde a um *índice de perdas* de 6,25% (animais falecidos e não aproveitados para o estudo). O ensaio prosseguiu com um total de 45 animais distribuídos pelos quatro grupos, tal como foi já descrito na secção 3.2.2. "Metodologia". Finalizaram o estudo 42 ratos, assinalando-se entretanto mais uma perda no Grupo I, durante a realização do último ecocardiograma e outra no Grupo II, entre a primeira e a segunda avaliação ecocardiográfica. Ocorreram ainda três perdas no Grupo IV, uma por altura das 8 semanas, após realização do primeiro ecocardiograma, outra entre a primeira e a segunda avaliação, e uma terceira após o ecocardiograma das 16 semanas. Não se registou qualquer óbito no Grupo III.

3.3.1 Evolução cardiometabólica com a idade – estudo dos animais sem patologia

Conforme indicado na metodologia do estudo, 24 animais aleatoriamente isentos de manipulação distribuíam-se em dois subgrupos: Grupo I (G I) e Grupo II (G II), com 14 e 10 elementos respectivamente, correspondendo a tempos de duração de estudo diferentes, o primeiro com sacrifício programado para as 16-17 semanas de idade (com avaliação ecocardiográfica às 8 e às 16 semanas) e o segundo com necrópsia projectada para as 32-33 semanas (com avaliação ecocardiográfica às 8, às 16 e às 32 semanas de vida).

Na Tabela I, descrevem-se as características globais iniciais dos animais sem patologia (Grupo I+II) e ao longo das várias avaliações ecocardiográficas sendo que, na 3ª avaliação, se contava apenas com os animais do Grupo II. Ambos os grupos (G I e G II) foram posteriormente analisados em separado – Tabela II – tendo em conta a idade prevista para a necrópsia e o número de avaliações ecocardiográficas a que cada um dos dois subgrupos foi submetido.

Às oito semanas de vida, o peso dos animais em experiência rondava os $294,5 \pm 102,9$ g e o comprimento sem cauda os $21,2 \pm 3,1$ cm. Com 16 semanas de idade, mostravam uma previsível e significativa evolução estato-ponderal ($23,3 \pm 1,9$ cm de comprimento e $413,6 \pm 64,9$ g de peso),

mas com valor médio das glicemias ocasionais relativamente estável, correspondendo a $157,5 \pm 47,2$ mg/dl na primeira avaliação e posteriormente a $143,3 \pm 27,3$ mg/dl (Tabela I).

Tabela I. Evolução dos parâmetros morfológicos e da glicemia com a idade (8, 16 e 32 semanas) em animais sem patologia

| Morfologia e Glicemia | 1ª avaliação (8 s) | 2ª avaliação (16 s) | 3ª avaliação (32 s) | 1ª - 2ª | 2ª - 3ª |
|----------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------|---------|
| | Grupo I + II n=21 | Grupo I + II n=20 | Grupo II n=7 | p | p |
| Peso (g) | 294,5 ± 102,9 | 413,6 ± 64,9 | 453,9 ± 50,7 | <,001 | 0,018 |
| Comprimento com cauda (cm) | 38,3 ± 5,0 | 43,1 ± 2,7 | 43,6 ± 1,8 | <,001 | 0,027 |
| Comprimento sem cauda (cm) | 21,2 ± 3,1 | 23,3 ± 1,9 | 23,1 ± 1,0 | ,027 | NS |
| Glicemia venosa (mg/dl) | 157,5 ± 47,2 | 143,3 ± 27,3 | 150,6 ± 28,2 | NS | NS |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (n) que o constitui em dado momento. Os valores estão expressos em termos de média e desvio padrão. As diferenças entre avaliações sequenciais são estatisticamente significativas quando $p < 0,05$ (Teste de Wilcoxon); s, semanas; NS, não significativo

Tabela II. Evolução dos parâmetros morfológicos e da glicemia com a idade (8, 16 e 32 semanas), por grupos, de animais sem patologia

| Morfologia e Glicemia | 1ª avaliação (8 s) | | 2ª avaliação (16 s) | | 3ª avaliação (32 s) | | 1ª - 2ª | 2ª - 3ª |
|----------------------------|--------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------|
| | Grupo I n=13 | Grupo II n=8 | Grupo I n=13 | Grupo II n=7 | Grupo I n=0 | Grupo II n=7 | p G I / G II | p G II |
| Peso (g) | 309,9 ± 93,6 | 269,5 ± 118,6 | 438,4 ± 62,3 | 367,7* ± 42,1 | -- | 453,9 ± 50,7 | ,002 / ,018 | ,018 |
| Comprimento com cauda (cm) | 39,2 ± 4,1 | 36,8 ± 6,3 | 44,1 ± 2,4 | 41,4* ± 2,2 | -- | 43,6 ± 1,8 | ,002 / NS | ,027 |
| Comprimento sem cauda (cm) | 21,7 ± 2,8 | 20,4 ± 3,7 | 23,9 ± 1,8 | 22,3* ± 1,6 | -- | 23,1 ± 1,0 | ,030 / NS | NS |
| Glicemia venosa (mg/dl) | 149,5 ± 38,9 | 170,6 ± 58,7 | 143,2 ± 26,5 | 143,6 ± 30,8 | -- | 150,6 ± 28,2 | NS / NS | NS |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (n) que o constitui em dado momento. Os valores estão expressos em termos de média ± desvio padrão. As diferenças entre avaliações sequenciais de cada grupo são estatisticamente significativas quando $p < 0,05$ (Teste de Wilcoxon); * $p < 0,05$ entre grupos I e II (teste de Mann-Whitney); s, semanas; NS, não significativo

Cada um dos grupos (G I e G II) mostrou evolução estado-ponderal basicamente similar, decorrente do normal processo de crescimento dos animais – Tabela II – embora com variação de comprimento mais acentuada para os animais do G I, entre as 8 e as 16 semanas. Para a mesma diferença de idades, o incremento dos parâmetros estado-ponderais ganhou robustez estatística reforçada em avaliação conjunta (Grupo I+II).

Contudo, a glicemia média ocasional oscilou de modo não significativo ao longo do tempo, assinalando-se um valor ligeiramente superior no exame inicial do Grupo II; às 32 semanas, apenas o Grupo II se encontrava ainda em estudo, sendo o valor médio de glicemia, nesta idade, de $150,6 \pm 28,2$ mg/dl. Individualmente, apenas se registaram dois doseamentos de glicemia isolados e esporádicos superiores a 200 mg/dl (um no G I e outro no G II).

A Tabela III mostra os valores médios dos parâmetros avaliados por ecocardiografia modo M e Bidimensional (MM e 2D) nos animais sem patologia (Grupo I+II). À oitava semana de vida, a FC era de 426 ± 66 ciclos/min, a espessura do SIV de $1,4 \pm 0,1$ mm, a espessura da PPVE de

1,4±0,2mm, o DdVE de 4,8±0,7mm, o DsVE de 2,7±0,7mm, a FEnVE de 44,1±6,9%, a FEjVE de 80,2±6,7%, a MVE de 341,1±92,6mg e a razão MVE(mg)/Peso do animal(mg)×10⁻³ cerca de 1,3±0,5. Colocou-se ainda em destaque a evolução destas medições com a idade apresentando, na sua maioria, notável aumento pela décima sexta semana de vida, com significância estatística para a FC (500±47ciclos/min), o SIV (1,7±0,2mm), a PPVE (1,7±0,3mm), o DdVE (6,6±0,7mm) e a MVE (519,5±163,3mg).

Tabela III. Evolução dos parâmetros ecocardiográficos com a idade (8, 16 e 32 semanas) em animais sem patologia

| Ecocardiograma | 1ª avaliação (8 s) | 2ª avaliação (16 s) | 3ª avaliação (32 s) | 1ª - 2ª | 2ª - 3ª |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|---------|---------|
| | Grupo I + II n=21 | Grupo I + II n=20 | Grupo II n=7 | p | p |
| FC (cc/min) | 426 ± 66 | 500 ± 47 | 481 ± 58 | ,001 | NS |
| SIV (mm) | 1,4 ± 0,1 | 1,7 ± 0,2 | 1,7 ± 0,2 | <,001 | NS |
| PPVE (mm) | 1,4 ± 0,2 | 1,7 ± 0,3 | 1,7 ± 0,2 | ,001 | NS |
| DdVE (mm) | 4,8 ± 0,7 | 5,6 ± 0,7 | 5,6 ± 0,9 | ,001 | NS |
| DsVE (mm) | 2,7 ± 0,7 | 3,1 ± 0,5 | 3,1 ± 0,6 | NS | NS |
| F. Encurtamento (%) | 44,1 ± 6,9 | 45,0 ± 4,6 | 43,4 ± 5,5 | NS | NS |
| F. Ejecção (%) | 80,2 ± 6,7 | 81,5 ± 4,3 | 79,9 ± 5,7 | NS | NS |
| MVE (mg) | 341,1 ± 92,6 | 519,5 ± 163,3 | 607,4 ± 191,0 | <,001 | NS |
| MVE(mg)/Peso(mg)×10 ⁻³ | 1,3 ± 0,5 | 1,5 ± 0,4 | 1,3 ± 0,4 | NS | ,018 |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (*n*) que o constitui em dado momento. Os valores estão expressos em termos de média ± desvio padrão. As diferenças entre avaliações sequenciais são estatisticamente significativas quando *p* < 0,05 (*Teste de Wilcoxon*); NS, não significativo; s, semanas; FC, frequência cardíaca; cc, ciclos; SIV, Septo interventricular; PPVE, parede posterior do ventrículo esquerdo; DdVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DsVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; F, fração; MVE, massa ventricular esquerda

Às 32 semanas de idade, altura em que apenas o G II (n=7) se encontrava em estudo, os resultados apontaram para uma certa estabilidade dos parâmetros analisados, com diminuta redução, nesta terceira avaliação, dos valores médios de FC (481±58 ciclos/min), da FEnVE (43,4±5,5%) e da FEjVE (79,9±5,7%), mas significativa para a relação MVE(mg)/Peso do animal(mg)×10⁻³ (1,3±0,4; *p*=0,018).

Em qualquer dos casos, os valores médios variaram dentro de intervalos considerados normais, por idade e peso, para ratos *Wistar Han*.

A Tabela IV, particularizando a análise de G I e de G II, revelou, mais uma vez, a evolução ascendente da média das dimensões estruturais cardíacas ao atingir as 16 semanas de vida (idade adulta), de modo mais consistente para o SIV, a PPVE, o DdVE e a MVE, com estabilização ou mesmo discreta regressão dos mesmos em avaliação posterior, às 32 semanas de vida, e apesar dos animais continuarem a aumentar de peso. A frequência cardíaca média subiu também da primeira para a segunda avaliação de ambos os grupos mas desceu ligeiramente na terceira avaliação, contemplando esta apenas o Grupo II, conforme o estipulado no plano do estudo. Os índices de função cardíaca (FEnVE e FEjVE) não mostraram variação consistentemente uniforme ou significativa com a idade. A razão entre a MVE e o peso do animal no dia do ecocardiograma acompanhou de modo similar a curva descrita pelos restantes parâmetros estruturais, nomeadamente no G II, mas com redução significativa apenas a partir da idade adulta (*p*=0,018), tal como se tinha verificado já para o conjunto de animais de G I+II.

Tabela IV. Evolução dos parâmetros ecocardiográficos com a idade (8, 16 e 32 semanas), por grupos, em animais sem patologia

| Ecocardiograma | 1ª avaliação (8 s) | | 2ª avaliação (16 s) | | 3ª avaliação (32 s) | | 1ª - 2ª | 2ª-3ª |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|-------------|-----------|
| | Grupo I n=13 | Grupo II n=8 | Grupo I n=13 | Grupo II n=7 | Grupo I n=0 | Grupo II n=7 | GI/GII p | G II p |
| FC (cc/min) | 428 ± 69 | 422 ± 65 | 504 ± 51 | 492 ± 39 | -- | 481 ± 58 | ,011 / NS | NS |
| SIV (mm) | 1,4 ± 0,1 | 1,4 ± 0,1 | 1,7 ± 0,3 | 1,8 ± 0,1 | -- | 1,7 ± 0,2 | ,004/,018 | NS |
| PPVE (mm) | 1,4 ± 0,2 | 1,4 ± 0,2 | 1,6 ± 0,3 | 1,8 ± 0,2 | -- | 1,7 ± 0,2 | ,012/,028 | NS |
| DdVE (mm) | 4,9 ± 0,7 | 4,5 ± 0,5 | 5,6 ± 0,6 | 5,5 ± 1,0 | -- | 5,6 ± 0,9 | ,011/,018 | NS |
| DsVE (mm) | 2,8 ± 0,8 | 2,4 ± 0,5 | 3,0 ± 0,4 | 3,1 ± 0,6 | -- | 3,1 ± 0,6 | NS/,018 | NS |
| F. Enc. (%) | 41,5 ± 6,0 | 47,6 ± 6,8 | 45,9 ± 4,8 | 43,4 ± 4,0 | -- | 43,4 ± 5,5 | ,047/ NS | NS |
| F. Ejecção (%) | 78,1 ± 6,1 | 83,6* ± 6,4 | 82,3 ± 4,4 | 80,0 ± 4,1 | -- | 79,9 ± 5,7 | ,028/NS | NS |
| MVE (mg) | 359,6 ± 93,7 | 310,9 ± 88,2 | 575,5 ± 158,2 | 621,3 ± 181,1 | -- | 607,4 ± 191,0 | ,002/,018 | NS |
| MVE(mg)/Peso(mg)x10 ⁻³ | 1,3 ± 0,6 | 1,3 ± 0,4 | 1,3 ± 0,4 | 1,7 ± 0,5 | -- | 1,3 ± 0,4 | NS/ NS | ,018 |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (*n*) que o constitui em dado momento. Os valores estão expressos em termos de média ± desvio padrão; Diferenças estatisticamente significativas para amostras emparelhadas quando $p < 0,05$ (*Teste de Wilcoxon*); *Diferenças estatisticamente significativas entre grupos I e II quando $p < 0,05$ (*Teste de Mann-Whitney*); NS, não significativo; s, semanas; FC, frequência cardíaca; cc, ciclos; SIV, Septo interventricular; PPVE, parede posterior do ventrículo esquerdo; DdVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DsVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; F, fracção; MVE, massa ventricular esquerda

Um dos elementos do Grupo I faleceu em fibrilhação ventricular, durante a realização do ecocardiograma das 16 semanas (2ª avaliação), mas permitindo colheita de dados, de entre os quais se destacam: normal crescimento estato-ponderal, glicemia venosa ocasional de 176mg/dl, FC (no início do exame) de 492ciclos/min (discretamente inferior à média deste grupo), SIV de 1,6mm, espessura da parede posterior de 2,0mm (ligeiramente aumentada em relação à média do grupo), DdVE de 6,0 mm, DsVE de 3,6mm, e índices de função cardíaca dentro da normalidade (FEnVE 39,2% e FEjVE 75,6%), apesar de ligeiramente inferiores à média geral do mesmo grupo. Foi realizada necrópsia de imediato mas não se evidenciou causa anatomo-patológica para a morte. Neste grupo, em dois outros animais examinados às 8 semanas, também se tinham verificado períodos auto-limitados de arritmia (de tipo não determinado) mas que não se repetiram nas avaliações posteriores. No Grupo II, entre a primeira e a segunda avaliação ecocardiográfica, registou-se mais um óbito sem motivo aparente, ficando assim reduzido aos sete elementos que completaram o estudo.

Da colheita de sangue efectuada no momento da necrópsia, às 16 e às 32 semanas (respectivamente G I e G II), obtiveram-se os resultados contidos na Tabela V, relativamente aos parâmetros metabólicos analisados: glicemia, colesterolemia e trigliceridemia.

Os animais com 16 semanas de idade apresentaram valores médios de glicemia, colesterolemia e trigliceridemia superiores aos de 32 semanas mas de modo não significativo. Comparativamente com os valores fornecidos pelo laboratório de origem, verificou-se trigliceridemia elevada em ambos os grupos, encontrando-se os valores médios de glicose e de

colesterol dentro do intervalo aceite como normal para cada um dos parâmetros e para cada um dos dois grupos etários considerados.

Tabela V. Parâmetros metabólicos às 16 e às 32 semanas

| Análises sanguíneas (necrópsia) | Grupo I (16 semanas) <i>n</i> =13 | Grupo II (32 semanas) <i>n</i> =7 | <i>p</i> |
|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| Glicose (mg/dl) | 200,6 ± 59,7 | 159,0 ± 49,4 | NS |
| Colesterol (mg/dl) | 67,2 ± 7,9 | 58,3 ± 6,7 | NS |
| TGS (mg/dl) | 177,6 ± 70,6 | 123,3 ± 48,1 | NS |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (*n*) no momento do sacrifício. Diferenças estatisticamente significativas quando $p < 0,05$ (*Teste de Mann-Whitney*); NS, não significativo; TGS, triglicérides

A determinação dos níveis séricos de BNP mostrou os resultados representados no Gráfico 1. Para três dos ratos pertencentes ao G I e outros dois do G II (respectivamente 23,1% e 28,6% do total de cada grupo) não se obtiveram resultados de BNP (amostra coagulada), registando-se em 38,5% dos animais do G I (*n*=5) valores entre 0 e 2,0 pg/ml e níveis indoseáveis para todos os restantes.

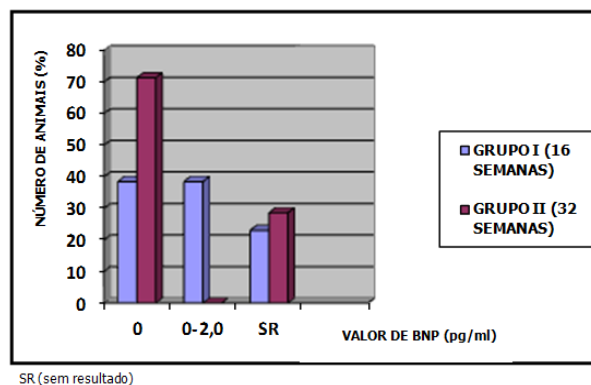


Gráfico 1. BNP em ratos *Wistar Han* às 16 e às 32 semanas de idade

O doseamento de PCRas, à data do sacrifício, apresentou valor igual a zero para a generalidade dos animais dos Grupos I e II.

Tabela VI. Variação dos indicadores anatómicos com a idade

| Indicadores anatómicos | Grupo I (16 semanas) <i>n</i> =13 | Grupo II (32 semanas) <i>n</i> =7 | <i>p</i> |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| Peso corporal (g) | 466,3 ± 58,9 | 469,9 ± 50,2 | NS |
| Peso do coração (g) | 1,1 ± 0,4 | 1,3 ± 0,4 | NS |
| IM coração ($\times 10^3$) | 2,76 ± 0,45 | 2,68 ± 0,69 | NS |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (*n*) no momento do sacrifício. Diferenças estatisticamente significativas quando $p < 0,05$ (*Teste de Mann-Whitney*); NS, não significativo; IM, índice de massa

A análise histológica foi dirigida essencialmente ao coração, à aorta e ao pâncreas, para além do exame convencional de peças de necrópsia provenientes de outros órgãos como baço,

rim, pulmão e fígado. Na Tabela VI, apresenta-se o valor médio de peso corporal e índice de massa (IM) do coração em cada uma das duas faixas etárias estudadas.

Nestes grupos (G I e G II), a observação histológica do pulmão permitiu excluir pneumopatia. O exame histológico do fígado não evidenciou alterações morfológicas significativas, embora animais do Grupo II, sacrificados às 32 semanas, mostrassem vacuolização do citoplasma dos hepatócitos e, em algumas áreas, fosse evidente ligeira dilatação dos sinusóides; sem infiltrado inflamatório. O rim não apresentou alterações histológicas significativas verificando-se contudo, no G II, a presença de hemácias em alguns glomérulos e ligeira retracção do tufo glomerular, com aumento ocasional do espaço subcapsular. O baço não mostrou anomalias histológicas. O coração e os vasos observados não exibiram, na coloração de rotina e nas colorações de histoquímica, qualquer alteração digna de registo. A observação de cortes de pâncreas revelou tecido sem alterações patológicas mas evidenciando, no grupo mais idoso (G II), alguns ilhéus com menor densidade celular.

3.3.2 Influência da hiperglicemia crónica na estrutura e no comportamento cardíaco ao longo do tempo

Nesta vertente do trabalho, procurou-se verificar como se comportariam os parâmetros de estrutura e função cardíaca em ratos *Wistar Han* sujeitos a sobrecarga glucídica prolongada *versus* ratos controlo e em ratos *Wistar Han* diabéticos tipo 1 comparativamente com os não diabéticos.

a) Sobrecarga glucídica prolongada

Os quadros seguintes apresentam os valores médios encontrados para dados morfológicos e para resultados da glicemia de ratos sujeitos a **sobrecarga glucídica crónica** entre as 14 e as 32 semanas de vida (Grupo III), sua evolução com a idade e comparativamente com o grupo controlo (Grupo II).

Tabela VII. Evolução dos parâmetros morfológicos e da glicemia com a idade (G II) e a sobrecarga glucídica prolongada (G III)

| Morfologia e Glicemia | 1ª avaliação (8 s) | | 2ª avaliação (16 s) | | 3ª avaliação (32 s) | | 1ª - 2ª | 2ª - 3ª |
|----------------------------|--------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------|---------------|
| | Grupo II n=8 | Grupo III n=10 | Grupo II n=7 | Grupo III n=10 | Grupo II n=7 | Grupo III n=10 | GII/GIII P | GII/GIII P |
| Peso (g) | 269,5 ± 118,6 | 379,7 ± 32,8 * | 367,7 ± 42,1 | 464,5 ± 41,8 * | 453,9 ± 50,7 | 499,5 ± 41,5 | ,018 / ,005 | ,018 / ,005 |
| Comprimento com cauda (cm) | 36,8 ± 6,3 | 40,6 ± 1,5 | 41,4 ± 2,2 | 45,2 ± 1,2 * | 43,6 ± 1,8 | 45,5 ± 0,8 * | NS / ,005 | ,027 / NS |
| Comprimento sem cauda (cm) | 20,4 ± 3,7 | 22,6 ± 1,1 | 22,3 ± 1,6 | 24,8 ± 0,8 * | 23,1 ± 1,0 | 25,4 ± 0,7 * | NS / ,008 | NS / ,041 |
| Glicemia venosa (mg/dl) | 170,6 ± 58,7 | 135,8 ± 54,7 | 143,6 ± 30,8 | 159,8 ± 39,6 | 150,6 ± 28,2 | 168,9 ± 40,0 | NS / NS | NS / NS |

A designação de cada grupo é seguida pelo número (n) de elementos que o constitui em dado momento. Diferenças estatisticamente significativas para amostras emparelhadas quando $p < 0,05$ (*Teste de Wilcoxon*); *Diferenças estatisticamente significativas entre grupos quando $p < 0,05$ (*Teste de Mann-Whitney*); s, semanas; NS, não significativo

Tal como se expõe na Tabela VII, com o avançar da idade, o peso foi aumentando, em geral de modo significativo, em ambos os grupos II e III, nem sempre acompanhado por variação equivalente do comprimento do corpo. Evidenciou-se uma subida gradual do valor médio das glicemias ocasionais ao longo do tempo no Grupo III, sujeito a sobrecarga glucídica crónica, embora sem diferenças significativas, enquanto no Grupo II as glicemias foram variando de modo não uniforme nem estatisticamente significativo.

A comparação entre os dois grupos revelou diferença significativa entre o peso às 8 e às 16 semanas, demonstrando alguma variabilidade inter-individual no ganho ponderal durante as primeiras semanas de vida destes animais, mas que se esbateu no exame das 32 semanas. No entanto, o valor médio do comprimento foi semelhante entre os dois grupos no início, mostrando valor substancialmente mais elevado no Grupo III às 16 e às 32 semanas, já depois de iniciada a sobrecarga glucídica. Exceptuando a avaliação das 8 semanas, com glicemia superior no G II, tanto às 16 como às 32 semanas os valores médios foram mais elevadas no G III, entretanto sujeito a sobrecarga glucídica prolongada a partir das 14 semanas. Às 32 semanas, poucos dias antes do sacrifício, encontrou-se glicemia de $150,6 \pm 28,2$ mg/dl no grupo controlo *versus* $168,9 \pm 40,0$ mg/dl no grupo que ingeriu cronicamente água açucarada. Neste grupo, o consumo diário de água *ad libitum* por gaiola foi cerca de 1,5 vezes superior ao registado para o Grupo II.

Tabela VIII. Evolução dos parâmetros ecocardiográficos com a idade (8, 16 e 32 semanas) e a sobrecarga glucídica, mantida entre as 14 e as 32 semanas de vida

| Ecocardiograma | 1ª avaliação (8 s) | | 2ª avaliação (16 s) | | 3ª avaliação (32 s) | | 1ª - 2ª | 2ª - 3ª |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------|---------------------|------------------|---------------|---------------|
| | G II n=8 | G III n=10 | G II n=7 | G III n=10 | G II n=7 | G III n=10 | GII/GIII P | GII/GIII P |
| FC (cc/min) | 422 ± 65 | 474 ± 37 * | 492 ± 39 | 478 ± 44 | 481 ± 58 | 480 ± 44 | NS / ,039 | NS / ,003 |
| SIV (mm) | 1,4 ± 0,1 | 1,6 ± 0,2 * | 1,8 ± 0,1 | 2,0 ± 0,1 * | 2,0 ± 0,2 | 1,7 ± 0,1 | ,018 / ,005 | NS / ,009 |
| PPVE (mm) | 1,4 ± 0,2 | 1,8 ± 0,2 * | 1,8 ± 0,2 | 2,0 ± 0,1 * | 1,7 ± 0,2 | 1,7 ± 0,1 | ,028 / ,015 | NS / ,009 |
| DdVE (mm) | 4,5 ± 0,5 | 5,4 ± 0,6 * | 5,5 ± 1,0 | 5,4 ± 0,5 | 5,6 ± 0,9 | 5,6 ± 0,6 | ,018 / NS | NS / NS |
| DsVE (mm) | 2,4 ± 0,5 | 3,0 ± 0,3 * | 3,1 ± 0,6 | 3,0 ± 0,4 | 3,1 ± 0,6 | 2,9 ± 0,4 | ,018 / NS | NS / NS |
| F. Enc. (%) | 47,6 ± 6,8 | 43,4 ± 4,1 | 43,4 ± 4,0 | 44,1 ± 4,6 | 43,4 ± 5,5 | 47,4 ± 2,8 | NS / NS | NS / NS |
| F. Ejecção (%) | 83,6 ± 6,4 | 80,1 ± 4,2 | 80,0 ± 4,1 | 80,7 ± 5,1 | 79,9 ± 5,7 | 84,0 ± 2,3 | NS / NS | NS / NS |
| MVE (mg) | 310,9 ± 88,2 | 562,7 ± 150,3 * | 621,3 ± 181,1 | 703,7 ± 98,1 | 607,4 ± 191,0 | 605,7 ± 164,3 | ,018 / ,047 | NS / NS |
| MVE(mg)/Peso(mg)x10 ⁻³ | 1,3 ± 0,4 | 1,5 ± 0,4 | 1,7 ± 0,5 | 1,5 ± 0,2 | 1,3 ± 0,4 | 1,2 ± 0,3 | NS / NS | ,018 / ,028 |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (*n*) que o constitui em dado momento. Os valores estão expressos em termos de média ± desvio padrão. Diferenças estatisticamente significativas para amostras emparelhadas quando $p < 0,05$ (*Teste de Wilcoxon*); *Diferenças estatisticamente significativas entre grupos quando $p < 0,05$ (*Teste de Mann-Whitney*); s, semanas; FC, frequência cardíaca; cc, ciclos; SIV, Septo interventricular; PPVE, parede posterior do ventrículo esquerdo; DdVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DsVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; F, fracção; MVE, massa ventricular esquerda

Na Tabela VIII, figuram os valores médios dos parâmetros ecocardiográficos estruturais e funcionais analisados para o Grupo III, quer na sua evolução com a idade quer comparativamente com os animais controlo (Grupo II). A frequência cardíaca aumentou

progressivamente com a idade no Grupo III, de modo significativo, enquanto no Grupo II se notou apenas algum incremento entre as 8 e as 16 semanas.

Os valores médios do SIV e da PPVE aumentaram significativamente em ambos os grupos ao atingir a idade adulta, às 16 semanas (Tabela VIII), com diferença significativa entre G II e G III. Posteriormente, o seu valor diminuiu neste último grupo e estabilizou no G II onde, entre as 8 e as 16 semanas, houve também aumento significativo dos diâmetros, sistólico e diastólico, do VE. A MVE aumentou significativamente até atingir $621,3 \pm 181,1$ mg no G II e $703,7 \pm 98,1$ mg no G III, por volta das 16 semanas, mas apresentou valores inferiores e semelhantes para ambos os grupos na avaliação das 32 semanas. Esta descida fez-se acompanhar de uma franca diminuição do índice MVE/peso do animal após a idade adulta, tanto no G II como no G III, sem diferença significativa entre os dois grupos, mesmo após a sobrecarga glucídica (Tabela VIII).

No G III, a FEnVE e a FEjVE mostraram aumento progressivo ao longo das três avaliações, contrariamente ao sucedido no G II; a tendência, no grupo controlo, foi a de uma discreta diminuição destes índices de função com a idade. Contudo, o valor médio de cada um deles nunca chegou a atingir diferença com significado estatístico entre os dois grupos nem entre as várias avaliações de cada grupo. Por ocasião das 32 semanas, não existiam diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos para os parâmetros cardíacos analisados. Globalmente, estes valores estiveram sempre dentro dos intervalos de normalidade referidos na literatura (conforme metodologia).

Na altura em que foi realizada a necrópsia, efectuaram-se análises destinadas a caracterizar o perfil metabólico de cada um dos dois grupos e que constam na Tabela IX. Por seu lado, os níveis séricos de BNP e PCRas foram indetectáveis para a totalidade dos elementos do Grupo III, bem como para todas as amostras viáveis do Grupo II.

Tabela IX. Parâmetros metabólicos em ratos *Wistar Han* adultos em idade avançada sujeitos a sobrecarga glucídica crónica durante 18 semanas (Grupo III) *versus* controlos (Grupo II)

| Análises sanguíneas (necrópsia) | Grupo II (32 semanas) <i>n</i> =7 | Grupo III (32 semanas) <i>n</i> =10 | <i>p</i> |
|---------------------------------|--------------------------------------|--|----------|
| Glicose (mg/dl) | 159,0 ± 49,4 | 282,7 ± 152,6 | ,037 |
| Colesterol (mg/dl) | 58,3 ± 6,7 | 63,7 ± 13,7 | NS |
| TGS (mg/dl) | 123,3 ± 48,1 | 220,6 ± 91,6 | ,034 |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (*n*) no momento do sacrifício. Diferenças estatisticamente significativas quando $p < 0,05$ Teste de Mann-Whitney; NS, não significativo; TGS, triglicérideos

Os animais do G III, alimentados com água açucarada durante 18 semanas, apresentaram valores médios de glicemia significativamente mais elevados por ocasião da necrópsia – e acima dos 200mg/dl em 70% dos casos – apesar de uma maior dispersão de valores comparativamente com o grupo controlo, onde apenas 14,3% atingia ou ultrapassava o limiar glicémico indicado. Acompanhando o padrão de hiperglicemia, verificou-se ainda níveis superiores de colesterolemia e significativamente mais elevados de trigliceridemia neste mesmo

grupo, onde tanto o valor médio da glicemia como o da trigliceridemia excediam o limiar superior da normalidade relativamente aos intervalos de referência mencionados na metodologia do trabalho, para ratos *Wistar Han* com idade igual ou superior a 17 semanas.

No Grupo III, o exame necrópsico macroscópico evidenciou consistentemente um teor elevado de gordura intra-abdominal e pericárdica, além de hepatomegalia. Era frequente o desenvolvimento de cáries dentárias e de cataratas. Também os indicadores anatómicos revelaram valores ligeiramente superiores neste grupo para peso do animal, peso do coração e índice de massa cardíaco, mas sem atingir significância estatística (Tabela X).

Tabela X. Comparação dos indicadores anatómicos em ratos *Wistar Han* adultos de idade avançada, sujeitos a sobrecarga glucídica crónica durante 18 semanas (Grupo III) *versus* controlos (Grupo II)

| Indicadores anatómicos | Grupo II (32 semanas) n=7 | Grupo III (32 semanas) n=10 | p |
|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|----|
| Peso corporal (g) | 469,9 ± 50,2 | 496,2 ± 47,9 | NS |
| Peso do coração (g) | 1,3 ± 0,4 | 1,4 ± 0,3 | NS |
| IM coração (x10 ³) | 2,68 ± 0,69 | 2,75 ± 0,46 | NS |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (n) no momento do sacrifício. Diferenças estatisticamente significativas quando p < 0,05 (*Teste de Mann-Whitney*); NS, não significativo; IM, índice de massa

Nos animais do Grupo III, a observação histológica do fígado mostrou, em muitos casos, ligeira esteatose e estase moderada com hemácias nos sinusóides; em nenhum se encontrou infiltrado inflamatório. A análise histológica do pulmão permitiu excluir pneumopatia. No rim, não se detectaram alterações histológicas significativas verificando-se, contudo, a presença de hemácias em alguns glomérulos e o aumento ocasional do espaço subcapsular; alguns glomérulos mostravam retracção dos elementos celulares. O baço não apresentava alterações morfológicas. O coração e os vasos observados não mostraram, na coloração de rotina e nas colorações de histoquímica, qualquer alteração digna de registo salvo pequenas áreas de edema da parede em alguns fragmentos de aorta. Neste grupo, observou-se uma redução moderada do tecido pancreático endócrino.

b) Indução de diabetes *mellitus* por destruição de células β

Considerando agora os resultados relativos aos animais do Grupo IV, sujeitos a indução experimental de diabetes com *estreptozotocina* e reproduzindo assim o modelo de DMT1, são apresentados na Tabela XI os valores médios referentes aos dados morfológicos e à glicemia, pelas 8 e 16 semanas de vida, comparativamente com o grupo controlo (G I).

Um dos ratos deste G IV faleceu após o primeiro ecocardiograma, às 8 semanas de vida, sem ser possível a necrópsia, por limitações técnicas. Tinha baixo peso comparativamente com a média do grupo, embora na altura em normoglicemia, e uma frequência cardíaca ligeiramente inferior ao habitual para este modelo animal; no entanto, os restantes parâmetros estruturais e de função mantinham-se dentro de valores normais. Outro dos animais faleceu entre a primeira

e a segunda avaliação ecocardiográfica, tendo sido submetido a necrópsia, mas não se encontrando causa evidente para a morte. Os dados antropométricos eram sobreponíveis à média global, a glicemia no momento era normal, mas ecocardiograficamente mostrava, por um lado, um DsVE ligeiramente superior e, por outro, valores de FEnVE (33%) e FEjVE (69%) inferiores às médias do grupo. Uma terceira perda ocorreu horas após realização do segundo exame ecocardiográfico, às 16 semanas de vida. Os dados do ecocardiograma inicial tinham revelado um animal de baixo peso e estatura, com FC abaixo dos 400 batimentos por minuto e com alguma depressão dos parâmetros de função cardíaca (FEnVE 26% e FEjVE 58%), apesar de normoglicémico; na segunda avaliação, então com hiperglicemia moderada (231mg/dl), a FEnVE era de 36% e a FEjVE de 72%.

Tanto o peso como o comprimento dos animais foram evoluindo progressivamente com a idade em ambos os grupos (G I e G IV), com diferenças muito significativas logo às 8 semanas e entre a 1ª e a 2ª avaliação ecocardiográfica (Tabela XI).

Tabela XI. Evolução dos parâmetros morfológicos e da glicemia com a idade e após indução experimental de diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) *versus* controlos

| Morfologia e Glicemia | 1ª avaliação (8 s) | | 2ª avaliação (16 s) | | 1ª - 2ª <i>p</i> |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------|
| | Grupo I <i>n</i> =13 | Grupo IV <i>n</i> =14 | Grupo I <i>n</i> =13 | Grupo IV <i>n</i> =12 | |
| Peso (g) | 309,9 ± 93,6 | 146,4 ± 46,7** | 438,4 ± 62,3 | 219,6 ± 89,9** | ,002 / ,012 |
| Comprimento com cauda (cm) | 39,2 ± 4,1 | 30,3 ± 3,9** | 44,1 ± 2,4 | 34,6 ± 5,3** | ,002 / ,002 |
| Comprimento sem cauda (cm) | 21,7 ± 2,8 | 16,4 ± 2,3** | 23,9 ± 1,8 | 18,8 ± 2,4** | ,030 / ,003 |
| Glicemia venosa (mg/dl) | 149,5 ± 38,9 | 229,2 ± 134,8 | 143,2 ± 26,5 | 350,4 ± 166,1* | NS / NS |

A designação de cada grupo é seguida pelo número (*n*) de elementos que o constitui em dado momento; Diferenças estatisticamente significativas para amostras emparelhadas quando $p < 0,05$ (*Teste de Wilcoxon*); *Diferenças estatisticamente significativas entre grupos quando $p < 0,05$ (*Teste de Mann-Whitney*); ** $p < 0,001$, entre grupos; s, semanas; NS, não significativo

Apesar de, inicialmente, o peso oscilar entre 64 e 83 gramas por rato, cerca de duas semanas após administração intraperitoneal de *estreptozotocina*, ou seja por volta das 8 semanas, era já manifesto um grande diferencial de peso entre as duas séries de animais, com atraso de crescimento evidente no G IV sujeito a manipulação. Esta tendência acentuou-se na avaliação das 16 semanas. A evolução da média das glicemias venosas não mostrou alterações significativas para cada grupo ao longo do tempo, mas a discreta subida sofrida no Grupo IV entre as 8 e as 16 semanas, partindo de um valor inicial mais elevado, e contando com a discreta redução do valor médio para o Grupo I, foi suficiente para distanciar significativamente o valor das glicemias entre os dois grupos na última avaliação (143,2±26,5mg/dl para o G I *versus* 350,4±166,1mg/dl para o G IV).

A visualização da Tabela XII permite avaliar qual o impacto da diabetes insulino dependente na estrutura e na função cardíaca para diferentes faixas etárias (Grupo IV) e em comparação com os controlos (Grupo I).

Tal como foi já registado, o Grupo I mostrou aumento significativo da quase totalidade dos parâmetros cardíacos entre as duas avaliações, mantendo-se apenas o índice MVE/peso corporal relativamente estável ($\sim 1,3 \times 10^{-3}$). Pelo contrário, o Grupo IV não evidenciou diferenças significativas da 1ª para a 2ª avaliação, em qualquer dos parâmetros analisados, com excepção do aumento significativo da MVE para $292,9 \pm 91,7$ mg, sendo ainda de sublinhar, no entanto, a tendência para o decréscimo do valor médio dos índices de função ventricular esquerda, FEnVE ($37,2 \pm 7,6\%$) e FEjVE ($72,9 \pm 9,2\%$), bem como da razão MVE/peso do animal, mas situando-se esta grandeza, contrariamente às restantes, num nível médio superior ao encontrado para o Grupo I (Figura 9). Assim, com exclusão deste quociente, o valor médio relativo a cada medição cardíaca efectuada foi quase sempre significativamente inferior no Grupo IV.

Tabela XII. Efeito da idade e da indução experimental de diabetes mellitus tipo 1 (Grupo IV) sobre os parâmetros ecocardiográficos ao longo do tempo, comparativamente com os controlos (Grupo I)

| Ecocardiograma | 1ª avaliação (8 s) | | 2ª avaliação (16 s) | | 1ª - 2ª GI / GIV p |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------|------------------------|----------------|--------------------------|
| | G I n=13 | G IV n=14 | G I n=13 | G IV n=12 | |
| FC (cc/min) | 428 ± 69 | 434 ± 75 | 504 ± 51 | 443 ± 57* | ,011 / NS |
| SIV (mm) | 1,4 ± 0,1 | 1,2 ± 0,1** | 1,7 ± 0,3 | 1,2 ± 0,3* | ,004 / NS |
| PPVE (mm) | 1,4 ± 0,2 | 1,1 ± 0,2** | 1,6 ± 0,3 | 1,2 ± 0,3* | ,012 / NS |
| DdVE (mm) | 4,9 ± 0,7 | 4,4 ± 0,4* | 5,6 ± 0,6 | 4,8 ± 0,6* | ,011 / NS |
| DsVE (mm) | 2,8 ± 0,8 | 2,6 ± 0,4 | 3,0 ± 0,4 | 3,0 ± 0,6 | NS / NS |
| F. Enc. (%) | 41,5 ± 6,0 | 39,8 ± 7,8 | 45,9 ± 4,8 | 37,2 ± 7,6* | ,047 / NS |
| F. Ejecção (%) | 78,1 ± 6,1 | 76,6 ± 9,2 | 82,3 ± 4,4 | 72,9 ± 9,2* | ,028 / NS |
| MVE (mg) | 359,6 ± 93,7 | 229,0 ± 58,2* | 575,5 ± 158,2 | 292,9 ± 91,7** | ,002 / ,023 |
| MVE(mg)/Peso(mg) $\times 10^{-3}$ | 1,3 ± 0,6 | 1,7 ± 0,5* | 1,3 ± 0,4 | 1,5 ± 0,5 | NS / NS |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (*n*) que o constitui em dado momento. Os valores estão expressos em termos de média ± desvio padrão. Diferenças estatisticamente significativas para amostras emparelhadas quando $p < 0,05$ (*Teste de Wilcoxon*); *Diferenças estatisticamente significativas entre grupos quando $p < 0,05$ (*Teste de Mann-Whitney*); ** $p < 0,001$, entre grupos; s, semanas; FC, frequência cardíaca; cc, ciclos; SIV, Septo interventricular; PPVE, parede posterior do ventrículo esquerdo; DdVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DsVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; F, fracção; MVE, massa ventricular esquerda

A diferença das médias entre os dois grupos foi, portanto, significativa para a globalidade dos dados ecocardiográficos obtidos na 1ª e na 2ª avaliação, excluindo-se contudo o DsVE que não mostrou diferença assinalável. Alguns resultados evidenciaram mesmo valores divergentes, nomeadamente os da FEnVE e da FEjVE, com valor ligeiramente decrescente no Grupo IV, entre as 8 e as 16 semanas de vida, enquanto o Grupo I revelou incremento significativo para ambos os parâmetros. No G IV, a espessura do SIV estabilizou com a idade, aumentando contudo nos controlos, enquanto o índice MVE/peso do animal se manteve constante nos controlos, decrescendo no G IV.

Neste grupo, submetido a administração de STZ, o exame ecocardiográfico das 8 semanas de idade detectou, em dois dos animais, períodos autolimitados de arritmia cardíaca, sem

relevante repercussão na frequência cardíaca média; num desses ratos, era ainda visível pequeno derrame pericárdico e movimento anormal do SIV. Na avaliação das 16 semanas, não se repetiram as alterações atrás mencionadas.

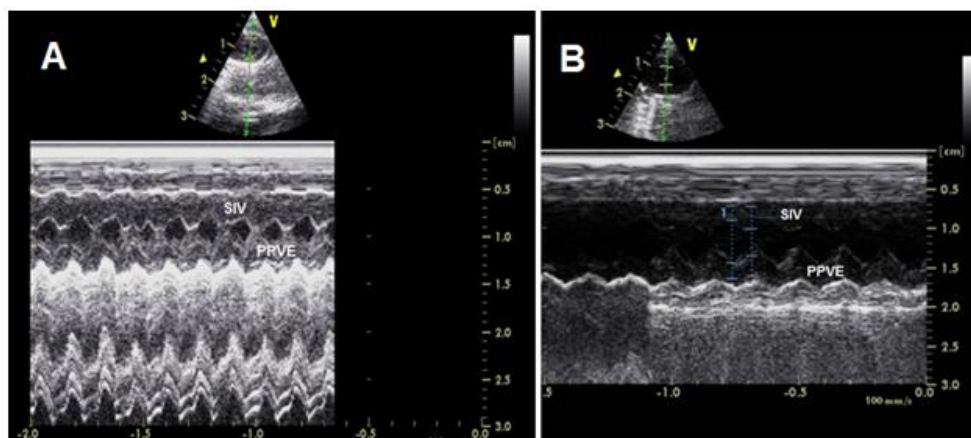


Figura 9.

- A-** Imagem de ecocardiograma Modo-M de rato *Wistar* com 16 semanas de idade, sujeito a indução experimental de diabetes com STZ. Salienta-se o espessamento do septo interventricular (SIV) e da parede posterior do ventriculo esquerdo (PPVE), em coração de pequenas dimensões.
- B-** Imagem de ecocardiograma Modo-M de rato *Wistar* com 16 semanas de idade (grupo controlo)

Por ocasião do sacrifício, os animais do Grupo IV mostravam sinais de grande debilidade, fusão de massas musculares, aumento do volume abdominal, perda de pêlo, cataratas exuberantes e frequentes cáries dentárias. Os depósitos de tecido adiposo esplâncnico eram escassos, praticamente sobreponíveis aos do grupo controlo. Foram colhidas amostras de sangue para os doseamentos habituais, sendo notável a diferença entre os dois grupos quanto aos valores médios de glicemia e colesterolemia total, com valores globalmente mais elevados no G IV, embora de modo não significativo para a hipertrigliceridemia média. Este parâmetro excedia, em ambos os grupos, o limiar superior do normal apresentado pelo *Laboratório Charles River* para ratos *Wistar Han* com idade inferior a 17 semanas, situação igualmente verificada para o valor médio de glicemia e de colesterolemia dos animais diabéticos (Tabela XIII).

Tabela XIII. Parâmetros metabólicos, às 16 semanas de idade, em ratos *Wistar Han* como modelo de DMT1 *versus* controlos (G I)

| Análises sanguíneas (necrópsia) | Grupo I (16 semanas) <i>n</i>=13 | Grupo IV (16 semanas) <i>n</i>=12 | <i>p</i> |
|--|---|--|-----------------|
| Glicose (mg/dl) | 200,6 ± 59,7 | 604,4 ± 256,7 | ,008 |
| Colesterol (mg/dl) | 67,2 ± 7,9 | 90,3 ± 20,3 | ,015 |
| TGS (mg/dl) | 177,6 ± 70,6 | 220,1 ± 116,5 | NS |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (*n*) no momento do sacrifício. Diferenças estatisticamente significativas quando $p < 0,05$ (*Teste de Mann-Whitney*); NS, não significativo; TGS, triglicérides

Da totalidade dos animais do Grupo IV com resultado de BNP disponível (excluídas cinco amostras que coagularam precocemente não permitindo efectuar técnica laboratorial), 58,3% dos casos mostraram valor doseável e normal, entre 0 e 2,0 pg/ml, com maior frequência de resultados mensuráveis comparativamente com os controlos (apenas 38,5% dos casos) (Gráfico 2). O valor de PCRas não se apresentou alterado em qualquer dos casos.

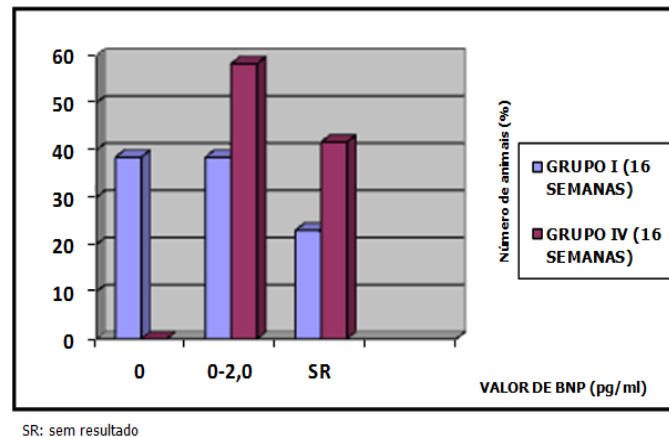


Gráfico 2. BNP em ratos *Wistar Han* com DMT1 (Grupo IV) *versus* controlos (Grupo I)

A tabela XIV refere-se aos indicadores anatómicos obtidos à data da necrópsia, por volta das 16 semanas de idade, ou seja na idade adulta. Constatou-se um valor médio muito superior de peso corporal bem como do coração para o Grupo I (controlos). Contudo, o índice de massa cardíaco revelou-se significativamente mais elevado no Grupo IV.

Tabela XIV. Indicadores anatómicos em ratos *Wistar Han* como modelo de DMT1 (G IV) *versus* controlos (G I)

| Indicadores anatómicos | Grupo I (16 semanas) <i>n</i> =13 | Grupo IV (16 semanas) <i>n</i> =12 | <i>p</i> |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Peso corporal (g) | 466,3 ± 58,9 | 232,6 ± 105,2 | < ,001 |
| Peso do coração (g) | 1,1 ± 0,4 | 0,8 ± 0,2 | ,007 |
| IM coração (x10³) | 2,76 ± 0,45 | 3,67 ± 0,89 | ,006 |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (*n*) no momento do sacrifício. Diferenças estatisticamente significativas quando $p < 0,05$ (*Teste de Mann-Whitney*); NS, não significativo; IM, índice de massa

Neste grupo, a observação histológica do pulmão permitiu excluir pneumopatia. A histologia do fígado mostrou esteatose e vacuolização do citoplasma hepatocitário, mas em nenhuma situação foi encontrado infiltrado inflamatório neste órgão. Os cortes de rim evidenciaram aumento ocasional do espaço subcapsular e, em alguns glomérulos, a presença de hemácias, bem como retracção dos elementos celulares. A histologia do baço não apresentou alterações. O coração e os vasos observados não mostraram, na coloração de rotina e nas colorações de histoquímica, qualquer alteração digna de registo embora, em alguns cortes da artéria aorta, se detectassem pequenas áreas de edema da parede. As dimensões do coração eram muito inferiores no grupo IV, todavia proporcionalmente aumentadas em relação ao baixo

peso destes animais (Figura 9). Neste grupo, submetido à administração de SZT em idade jovem, observou-se uma manifesta redução do tecido endócrino pancreático em todos os animais e, num dos exemplares, a presença de tecido linfóide (pâncreas exócrino).

c) Sobrecarga glucídica crónica como modelo de DMT2 versus indução de diabetes por destruição de células β como modelo de DMT1

Tendo em conta que se poderá revestir de elevado interesse a comparação do comportamento cardíaco entre a DMT1 e a situação de hiperglicemia secundária a ingestão calórica excessiva, eventualmente associada a sobrecarga ponderal, confrontaram-se os resultados respeitantes ao Grupo III e ao Grupo IV, às 8 e às 16 semanas de vida.

Objectivamente, ambos os grupos foram apresentando ao longo do tempo divergências notáveis quanto ao estado geral e mesmo relativamente a alguns aspectos particulares. O Quadro 3 apresenta uma súmula das principais diferenças observadas entre os animais de cada um dos Grupos, III e IV.

Quadro 3. Diferenças detectadas entre o biótipo e o comportamento dos animais do Grupo III e do Grupo IV

| Grupo III (ratos sujeitos a sobrecarga glucídica) | Grupo IV (ratos modelo <i>DMT1</i>) |
|--|--|
| Aumento de peso | Atraso de crescimento e fusão de massas musculares |
| Aspecto robusto | Aspecto frágil |
| Cataratas raras mas precoces | Cataratas frequentes e muito precoces |
| Aumento de pâncreas adiposo | Aumento do volume abdominal |
| Dentes amarelados e com cáries | Parésia intestinal |
| Pilosidade normal | Pêlo mais rarefeito |
| Poliúria e polidipsia ocasionais e discretas | Poliúria e polidipsia muito marcadas |
| Mobilidade normal | Movimentos pouco enérgicos |

Interessa salientar que os animais do Grupo IV se tornaram diabéticos a partir das 6 semanas de vida enquanto os do Grupo III mantinham na data da primeira avaliação ecocardiográfica valores de glicemia normais, tendo-se procedido à administração de STZ apenas à 12.^a semana de idade, sem se conseguir efeito diabetogénico sustentado; só então se seguiu a sobrecarga glucídica. A avaliação das 16 semanas englobou os dois grupos já em situação de hiperglicemia, embora de grau mais severo para o Grupo IV, associada, neste caso, aos efeitos da insulinopenia provocada por agressão dirigida à célula β .

De facto, verificou-se que, ainda com 8 semanas, as características morfológicas dos animais do Grupo IV, previamente submetidos à administração intraperitoneal de *estreptozotocina*, eram já bastante diversas das apresentadas pelos animais do Grupo III, mesmo antes de estes serem sujeitos a sobrecarga glucídica, comportando-se neste caso como controlos (Tabela XV). Apesar da subida do valor médio de glicemia nestes animais,

ultrapassando largamente os 140mg/dl na segunda avaliação (cerca de três semanas após início de ingestão crônica de bebida açucarada), o valor médio foi substancialmente mais elevado no Grupo IV, acima de 200mg/dl na apreciação inicial, e superior a 300mg/dl no último exame, o que tornou a diferença estatisticamente significativa.

Tabela XV. Influência da indução experimental de diabetes *mellitus* tipo 1 (Grupo IV) na evolução dos parâmetros morfológicos e da glicemia *versus* sobrecarga glucídica crônica (Grupo III)

| Morfologia e Glicemia | 1ª avaliação (8 s) | | 2ª avaliação (16 s) | |
|----------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | Grupo III <i>n</i> =10 | Grupo IV <i>n</i> =14 | Grupo III <i>n</i> =10 | Grupo IV <i>n</i> =12 |
| Peso (g) | 379,7 ± 32,8 | 146,4 ± 46,7 ** | 464,5 ± 41,8 | 219,6 ± 89,9 ** |
| Comprimento com cauda (cm) | 40,6 ± 1,5 | 30,3 ± 3,9 ** | 45,2 ± 1,2 | 34,6 ± 5,3 ** |
| Comprimento sem cauda (cm) | 22,6 ± 1,1 | 16,4 ± 2,3 ** | 24,8 ± 0,8 | 18,8 ± 2,4 ** |
| Glicemia venosa (mg/dl) | 135,8 ± 54,7 | 229,2 ± 134,8 | 159,8 ± 39,6 | 350,4 ± 166,1 * |

A designação de cada grupo é seguida pelo número (*n*) de elementos que o constitui em dado momento; *Diferenças estatisticamente significativas entre grupos quando $p < 0,05$ (*Teste de Mann-Whitney*); ** $p < 0,001$ entre grupos; s, semanas

Tabela XVI. Efeito da idade e da indução experimental de diabetes *mellitus* tipo 1 sobre os parâmetros ecocardiográficos ao longo do tempo (8 e 16 semanas de vida), comparativamente com a sobrecarga glucídica crônica

| Ecocardiograma | 1ª avaliação (8 s) | | 2ª avaliação (16 s) | |
|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | G III <i>n</i> =10 | G IV <i>n</i> =14 | G III <i>n</i> =10 | G IV <i>n</i> =12 |
| FC (cc/min) | 474 ± 37 | 434 ± 75 | 478 ± 44 | 443 ± 57 |
| SIV (mm) | 1,6 ± 0,2 | 1,2 ± 0,1 ** | 2,0 ± 0,1 | 1,2 ± 0,3 ** |
| PPVE (mm) | 1,8 ± 0,2 | 1,1 ± 0,2 ** | 2,0 ± 0,1 | 1,2 ± 0,3 ** |
| DdVE (mm) | 5,4 ± 0,6 | 4,4 ± 0,4 ** | 5,4 ± 0,5 | 4,8 ± 0,6 * |
| DsVE (mm) | 3,0 ± 0,3 | 2,6 ± 0,4 * | 3,0 ± 0,4 | 3,0 ± 0,6 |
| F. Enc. (%) | 43,4 ± 4,1 | 39,8 ± 7,8 | 44,1 ± 4,6 | 37,2 ± 7,6 * |
| F. Ejeção (%) | 80,1 ± 4,2 | 76,6 ± 9,2 | 80,7 ± 5,1 | 72,9 ± 9,2 * |
| MVE (mg) | 562,7 ± 150,3 | 229,0 ± 58,2 ** | 703,7 ± 98,1 | 292,9 ± 91,7 ** |
| MVE(mg)/Peso(mg)×10 ⁻³ | 1,5 ± 0,4 | 1,7 ± 0,5 | 1,5 ± 0,2 | 1,5 ± 0,5 |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (*n*) que o constitui em dado momento. Os valores estão expressos em termos de média ± desvio padrão; *Diferenças estatisticamente significativas entre grupos quando $p < 0,05$ (*Teste de Mann-Whitney*); ** $p < 0,001$ entre grupos; s, semanas; FC, frequência cardíaca; cc, ciclos; SIV, Septo interventricular; PPVE, parede posterior do ventrículo esquerdo; DdVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DsVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; F, fracção; MVE, massa ventricular esquerda

Conforme mostra a Tabela XVI, a FC média manteve-se idêntica em ambas as avaliações de cada grupo embora discretamente mais elevada no Grupo III. De resto, os vários parâmetros estruturais apresentaram valores médios superiores neste grupo, de modo significativo para o SIV, PPVE, DdVE e MVE quer às 8 quer às 16 semanas. O DsVE apenas mostrou média mais elevada para o Grupo III na primeira avaliação. Os índices de função, FEnVE e FEjVE, exibiram valor médio inferior no Grupo IV, mas apenas de modo significativo na segunda avaliação. Apesar de MVE muito mais elevada no Grupo III, a determinação da razão MVE/peso do animal

atingiu valor médio ligeiramente mais elevado no Grupo IV, assinalando-se apenas pequeno decréscimo com a idade. As Figuras 10 e 11 ilustram a presença de espessamento do SIV e da PPVE em exemplos de ecocardiograma bidimensional e de secção transversal de coração pertencentes a animais do Grupo III e do Grupo IV (salvaguardando-se a diferença de escala).

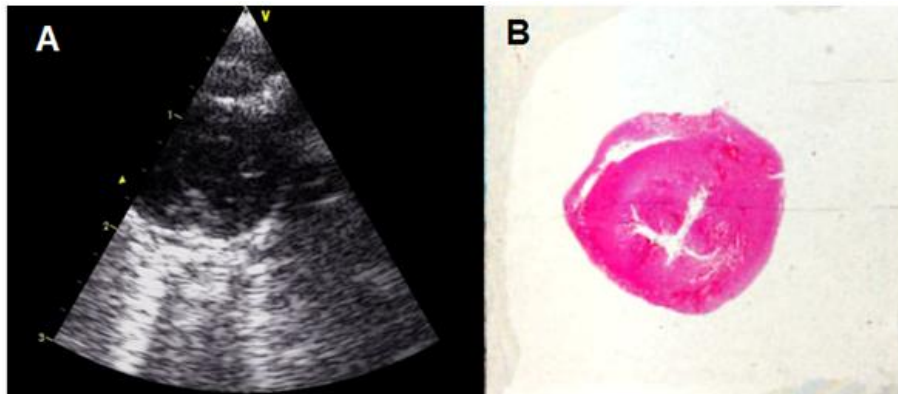


Figura 10.

- A-** Imagem de ecocardiograma bidimensional em plano paraesternal de eixo curto de rato *Wistar* sujeito a sobrecarga glucídica
- B-** Secção transversal de coração (ampliação de lupa) de animal do G III evidenciando aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo e do septo interventricular

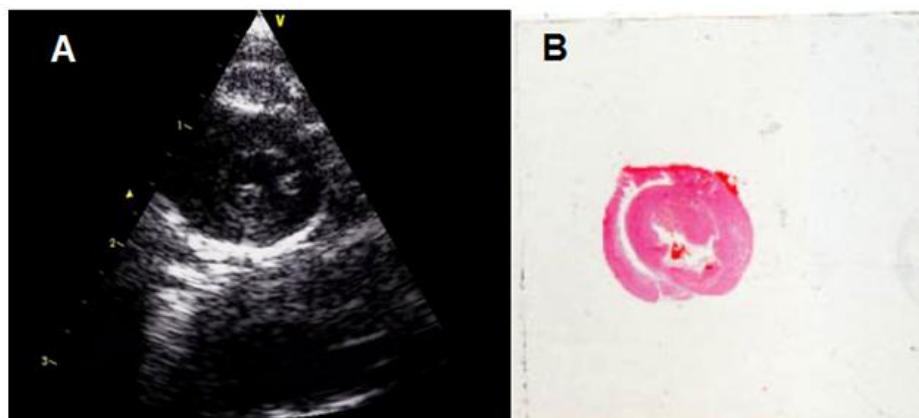


Figura 11.

- A-** Imagem de ecocardiograma bidimensional em plano paraesternal de eixo curto de rato *Wistar* sujeito a indução de diabetes por administração de STZ
- B-** Secção transversal de coração (ampliação de lupa) de animal do G IV evidenciando aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo e do septo interventricular

Os ratos do grupo IV, exibindo grande fragilidade, com alguns elementos já seriamente debilitados, foram sacrificados às 16 semanas de vida. Não obstante as idades de necrópsia serem diferentes entre os animais dos grupos III e IV (Tabela XVII), neste último encontraram-se valores médios significativamente superiores de glicemia ($604,4 \pm 256,7$ mg/dl *versus* $282,7 \pm 152,6$ mg/dl) e de colesterolemia ($90,3 \pm 20,3$ mg/dl *versus* $63,7 \pm 13,7$ mg/dl), mesmo para idade mais jovem. No entanto, o valor médio de trigliceridemia dos animais com sobrecarga glucídica crónica continuou a ser o mais elevado dos quatro grupos estudados ($220,6 \pm 91,6$ mg/dl), sendo acompanhado de perto pelo resultado obtido para o Grupo IV ($220,1 \pm 116,5$ mg/dl). De todos os valores expostos nesta tabela, apenas o valor médio de colesterolemia do Grupo III se encontrava dentro do limiar de normalidade para a idade, de acordo com os critérios do laboratório de origem destes animais (conforme Metodologia).

Tal como anteriormente referido, o coração e a aorta não evidenciaram, na coloração de rotina ou nas colorações de histoquímica, nomeadamente pela técnica de *Veroeff-Van Gieson*, qualquer alteração digna de registo, salvo pequenas áreas de edema da parede em alguns fragmentos de aorta, nos elementos dos Grupos III e IV, mas inexistentes nos Grupos I e II. Também os indicadores anatómicos revelaram valores ligeiramente superiores no Grupo III para peso do animal, peso do coração e índice de massa cardíaco, mas sem atingir significado estatístico. No Grupo IV, salienta-se o valor inferior de qualquer dos índices anatómicos avaliados, exceptuando-se o de massa cardíaca que ultrapassou, em média, o dos controlos e mesmo o do Grupo III.

Tabela XVII. Parâmetros metabólicos no momento da necrópsia em ratos *Wistar Han* sujeitos a sobrecarga glucídica crónica (G III) *versus* ratos DMT1 (G IV)

| Análises sanguíneas (necrópsia) | Grupo III (32 semanas) <i>n</i>=10 | Grupo IV (16 semanas) <i>n</i>=12 | <i>p</i> |
|--|---|--|-----------------|
| Glicose (mg/dl) | 282,7 ± 152,6 | 604,4 ± 256,7 | ,011 |
| Colesterol (mg/dl) | 63,7 ± 13,7 | 90,3 ± 20,3 | ,014 |
| TGS (mg/dl) | 220,6 ± 91,6 | 220,1 ± 116,5 | NS |

A designação de cada grupo é seguida pelo número de elementos (*n*) no momento do sacrifício. Diferenças estatisticamente significativas quando $p < 0,05$ (*Teste de Mann-Whitney*); NS, não significativo; TGS, triglicéridios

Em representação gráfica, ilustram-se os valores de SIV (Gráfico 3), PPVE (Gráfico 4), DdVE (Gráfico 5), DsVE (Gráfico 6), MVE (Gráfico 7), nos 4 grupos estudados, à 8.^a (A) e 16.^a (B) semanas de vida, e em G II e G III também à 32.^a (C) semana.

No Gráfico 8, estão representados os indicadores anatómicos (cardíacos) à data da necrópsia para cada um dos grupos.

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

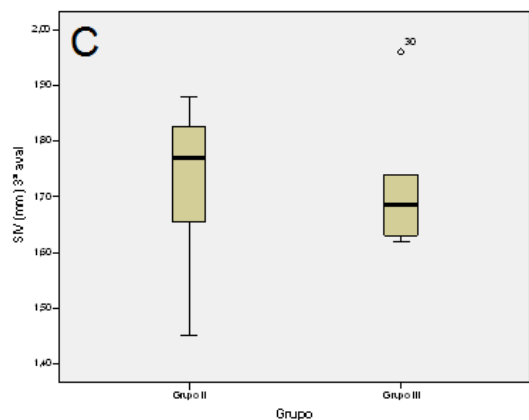
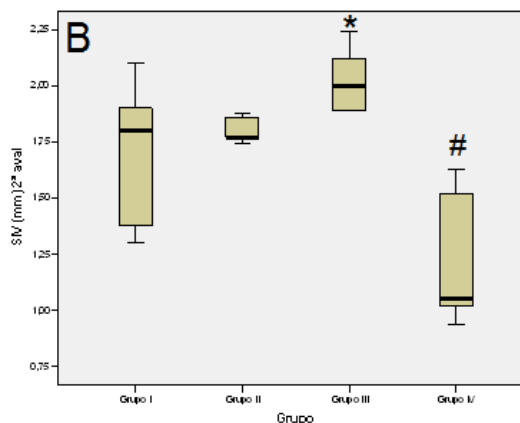
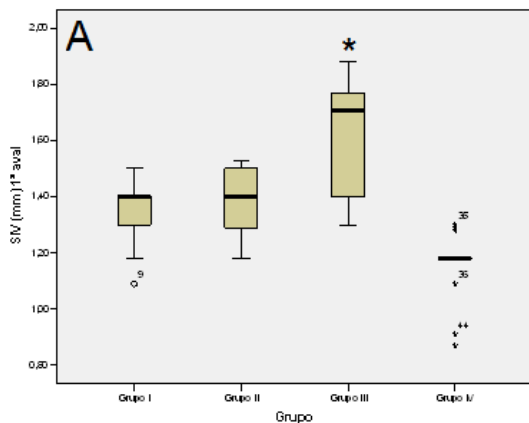


Gráfico 3. (A, B e C) Evolução do SIV em ratos *Wistar*: com a idade (Grupos I e II, animais sem patologia), após sobrecarga glucídica (Grupo III) e com diabetes induzida pela administração de STZ (Grupo IV)

* $p < 0,05$ versus controlos (Grupo II)
$p < 0,05$ versus controlos (Grupo I)

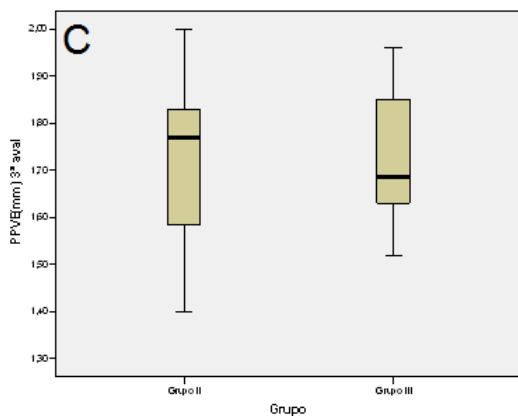
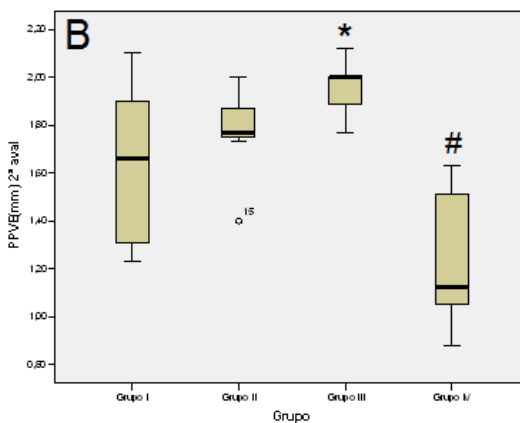
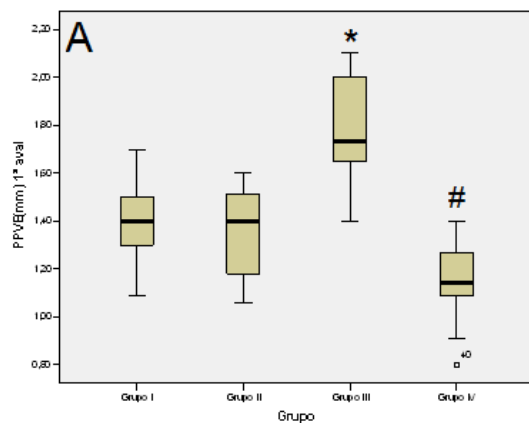
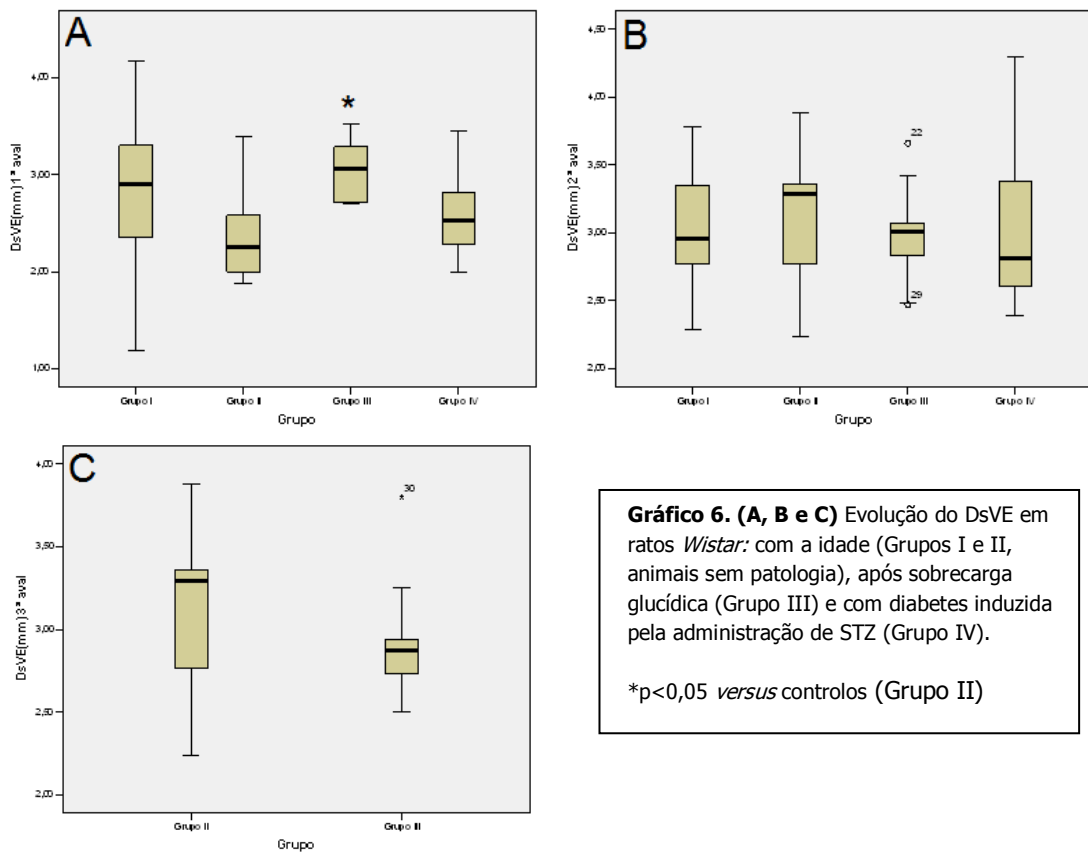
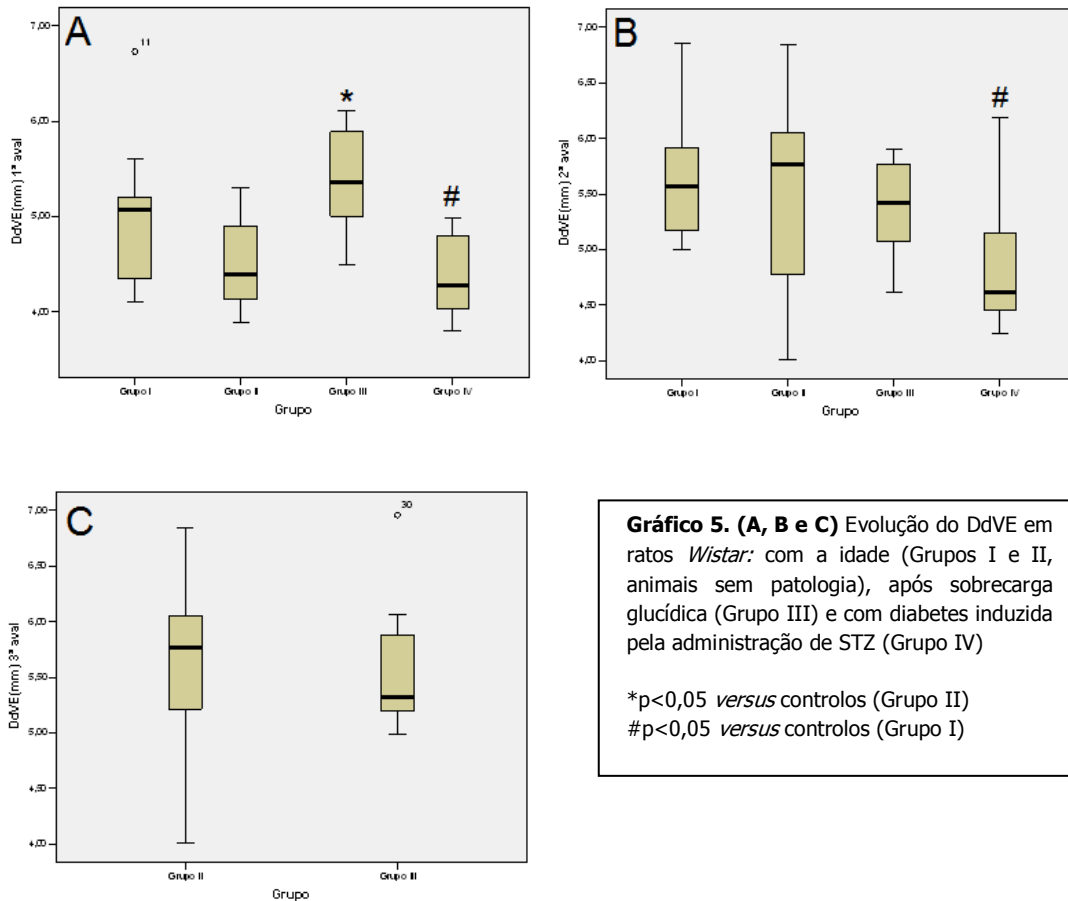
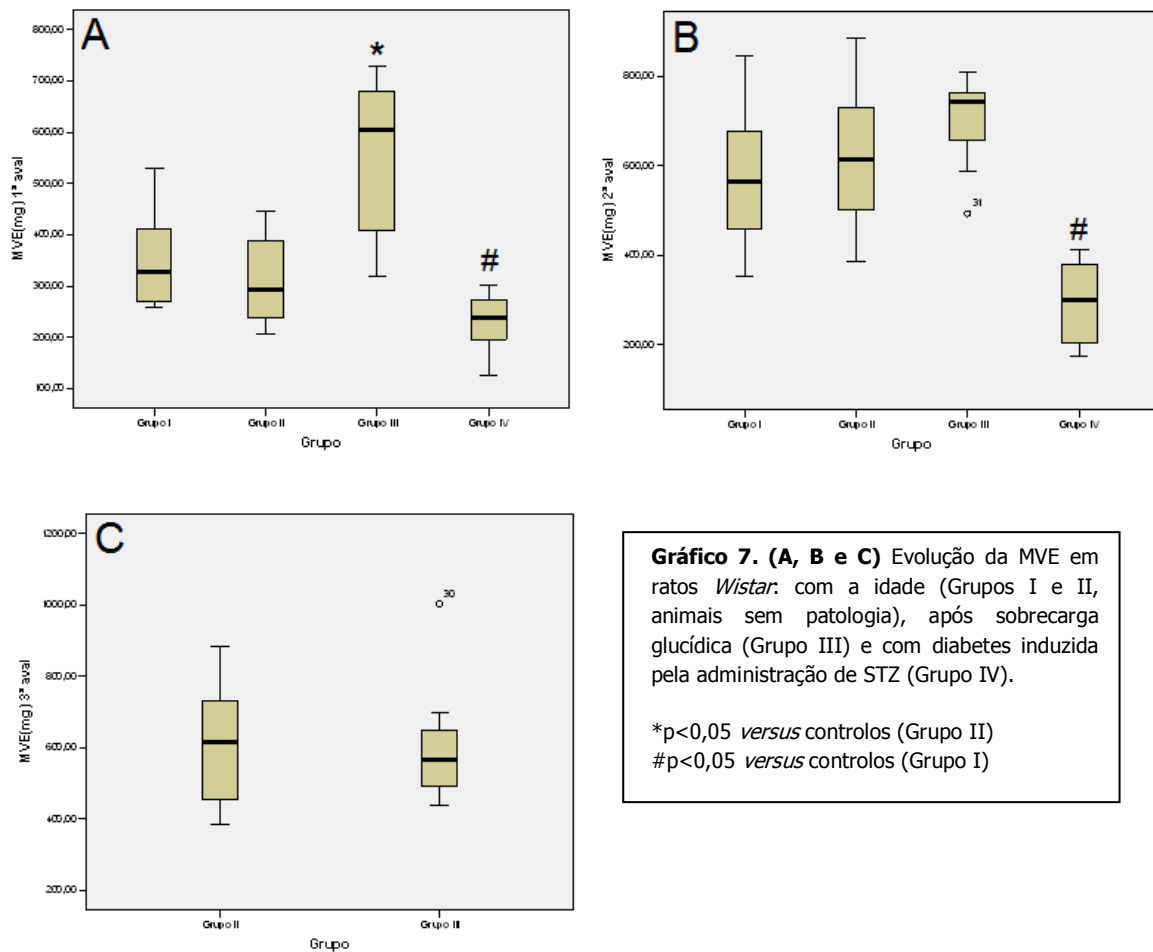


Gráfico 4. (A, B e C) Evolução da espessura da PPVE em ratos *Wistar*: com a idade (Grupos I e II, animais sem patologia), após sobrecarga glucídica (Grupo III) e com diabetes induzida pela administração de STZ (Grupo IV)

* $p < 0,05$ versus controlos (Grupo II)
$p < 0,05$ versus controlos (Grupo I)



Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia



Conjugando as várias alterações histológicas encontradas no fígado, no pâncreas, no rim, no coração e na aorta, em cada um dos grupos estudados, apresenta-se, de seguida, uma breve súmula de resultados.

Relativamente ao parênquima hepático, nos grupos isentos de manipulação (G I e G II), apenas a observação histológica do fígado no Grupo II, com 32 semanas de idade, mostrou ténues alterações, nomeadamente vacuolização do citoplasma dos hepatócitos e, em algumas áreas, evidente alargamento dos sinusóides. No Grupo III, o exame necrótico macroscópico evidenciou, de modo consistente, hepatomegalia e um teor elevado de gordura intra-abdominal e pericárdica. A observação histológica do fígado mostrou, em muitos casos, esteatose e estase moderada com hemácias nos sinusóides. No Grupo IV, também foram evidentes áreas de esteatose e vacuolização do citoplasma hepatocitário.

Nos grupos controlo G I e G II, a observação de cortes de pâncreas mostrou tecido sem alterações patológicas significativas mas com alguns ilhéus de menor densidade celular nos animais mais idosos (G II). No Grupo III, após sobrecarga glucídica crónica, observou-se já redução moderada do tecido pancreático endócrino. No Grupo IV, submetido à administração de SZT em idade jovem, foi manifesta, em todos os animais, a redução do tecido endócrino

pancreático e, num dos exemplares, detectou-se mesmo a presença de tecido linfóide (pâncreas exócrino).

Para o rim, não se detectaram alterações histológicas significativas no G I, verificando-se contudo, nos Grupos II, III e IV, a presença de hemácias em alguns glomérulos e o aumento ocasional do espaço subcapsular; nos dois últimos grupos, alguns glomérulos mostravam mesmo retracção dos elementos celulares.

O coração e a aorta não apresentaram alterações histológicas significativas com a idade ou mesmo relacionadas com o estado de hiperglicemia salientando-se, no entanto, pequenas áreas de edema na parede da aorta abdominal apenas para os Grupos III e IV.

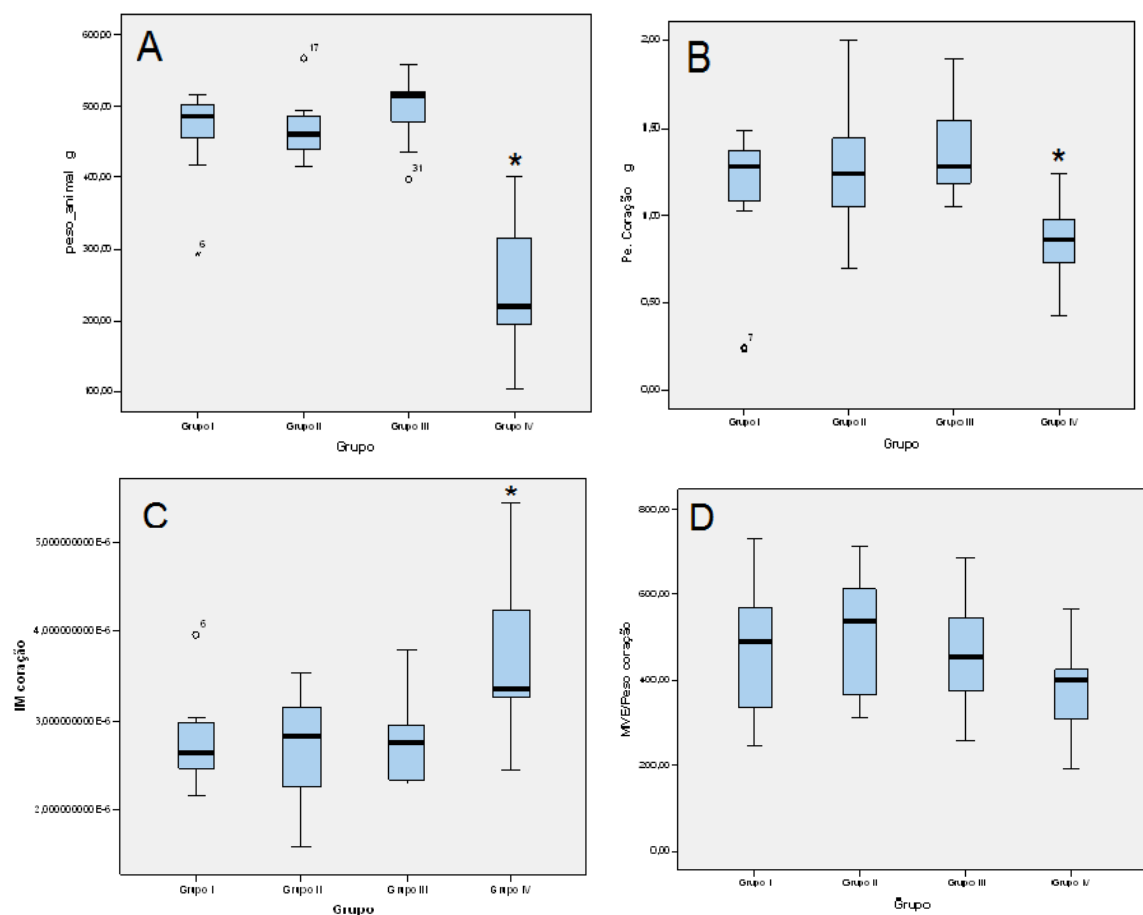


Gráfico 8. (A, B, C e D) Dados obtidos por ocasião da necrópsia em cada um dos Grupos I,II,III,IV: peso do animal (A), peso do coração (B), índice de massa do coração (C), razão massa ventricular esquerda/peso do coração (D)

* $p < 0,05$ por comparação com grupo controlo (Grupo I)

3.4 Discussão

De acordo com os objectivos definidos, a problemática para a qual se pretendeu encontrar uma resposta explicativa, apresentados que foram os resultados deste trabalho experimental, e que se mantém subjacente à discussão dos mesmos, é a que a seguir se formula:

- As diferenças estruturais e funcionais do ventrículo esquerdo encontradas dependem directamente do factor idade ou estarão sobretudo associadas às alterações do metabolismo da glicose? Neste caso, mantêm-se ou acentuar-se-ão com a idade?

Algumas das limitações impostas ao estudo serão inicialmente enunciadas para assim se permitir uma leitura clara e uma interpretação ajustada dos dados adquiridos.

3.4.1 Considerações gerais

Embora se disponha actualmente de vários modelos experimentais para provocação de diabetes *mellitus* no animal,^{386,388} o mais frequentemente utilizado tem sido a administração de um produto tóxico para a célula β pancreática. A *estreptozotocina*, na dose de 50mg/kg, injectada por via intraperitoneal (i.p.), foi a modalidade escolhida neste ensaio por natural facilidade e segurança, sendo a sua habitual eficácia diabetogénica, nos escalões etários mais jovens, cerca de 80% (literatura aponta para 70-100%)^{386,413} com efeito duradouro; a mortalidade precoce, atribuída à toxicidade do produto, é normalmente reduzida (10 a 30%), tal como está descrito em várias publicações.^{386,413} No presente caso, a mortalidade eventualmente atribuível às consequências da indução química de diabetes *mellitus* não ultrapassou os 14,3% (apenas 2 animais do Grupo IV). Nos ratos *Wistar* em que a administração do produto ocorreu em idade mais jovem foi demonstrada eficácia diabetogénica de 100% mas também uma maior fragilidade associada à doença o que não permitiu a continuidade do estudo até idade mais avançada. Pelo contrário, a falência de efeito diabetogénico atingiu os 100% nos ratos mais idosos, por repetidas vezes, provavelmente por mecanismos de "insensibilidade" ou "defesa" da célula β , na provável dependência de factores como a osteopontina e porventura inerentes ao maior peso dos animais ou ao próprio processo de envelhecimento.^{404,405,414} Uma vez que este resultado não se verifica em todos os trabalhos de modo sistemático,^{386,413} a influência de vários outros aspectos – nomeadamente da metodologia aplicada (dose e via de administração da *estreptozotocina*),⁴¹³ do estado de nutrição do animal em experiência, período de jejum prévio ou peso do animal, e da própria capacidade regenerativa peculiar do pâncreas do rato após agressão química (que transcende em muito a humana) – poderá interferir no equilíbrio entre efeito diabetogénico e efeito letal dos agentes betacitotóxicos, explicando a variabilidade de resultados encontrados nos vários estudos realizados.^{386,388,406-408}

Os níveis séricos de hemoglobina glicosilada e fructosamina, embora considerados de interesse, não foram usados por não haver garantia de resultados fidedignos com a metodologia

utilizada no laboratório de Patologia Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, relativamente ao sangue do rato *Wistar*, dada a sua hipercoagulabilidade. Do mesmo modo, a avaliação da insulínia e da insulínorresistência, bem como os níveis séricos de pró-insulina, peptídeo C e elastases, não foram obtidos por limitações de ordem técnica.

A realização de electrocardiograma (ECG) foi projectada inicialmente, com interesse sobretudo para a documentação de alterações do ritmo cardíaco, mas não exequível por inexistência de tecnologia apropriada.

A avaliação correcta da pressão arterial dos ratos também não foi possível com o material disponível. Em todo o caso, vários estudos encontraram valores de pressão arterial mais baixos em ratos diabéticos relativamente aos controlos^{385,400,415} não havendo portanto, neste aspecto, grande paralelismo com o que ocorre habitualmente na diabetes do ser humano. Para além deste facto, foi demonstrado que o captopril consegue diminuir os valores de pressão arterial sem reduzir a rigidez miocárdica, indicando que o compromisso da complacência cardíaca não dependerá directamente da pós-carga ou do SRAA.^{392,400}

Durante a realização do ecocardiograma, o traçado *Doppler* foi executado mas não interpretado, devido a limitações técnicas, tendo em conta as pequenas dimensões e as rápidas frequências cardíacas do rato *Wistar Han*. Como se evitou o recurso a anestésicos, não se beneficiou do seu eventual efeito bradicardizante.^{385,390} As medições do fluxo transmitral para avaliação do padrão de enchimento do VE (onda E, onda A e razão E/A) não ofereceram garantia de fiabilidade uma vez que a onda E e a onda A se sobrepunham frequentemente, impedindo a respectiva correcta avaliação.^{385,390,416} Ficou assim prejudicado o estudo da função diastólica nestes animais pelo que o seu resultado não será apresentado.

3.4.2 Discussão dos resultados

Foi já previamente sublinhado que, em estudos experimentais, a ecocardiografia se tem revelado uma técnica de referência para avaliação de parâmetros cardíacos estruturais e funcionais, de modo seriado no mesmo animal, sem implicar o sacrifício imediato do mesmo. A variabilidade intra- e inter-observador do exame ecocardiográfico, testada em estudos prévios e em fase preparatória da actual investigação, demonstrou boa reprodutibilidade e acuidade do método;^{385,391} dadas estas vantagens, aliadas ainda ao facto de ser simultaneamente acessível e económico, mesmo tendo em conta as limitações atrás mencionadas, foi considerado o mais adequado para a realização do presente trabalho. Foi também o método utilizado no estudo clínico em humanos.

Quanto aos modelos experimentais de diabetes induzida no rato, por apresentarem semelhanças clínicas, laboratoriais e histopatológicas com a diabetes humana, têm sido amplamente utilizados por pesquisadores em todo o mundo, servindo como base para

investigação translacional no âmbito da hiperglicemia e alterações dismetabólicas associadas.^{388,398-400}

a) Animais sem patologia

No rato *Wistar Han* sem patologia e com regime alimentar minimamente equilibrado, o valor da glicemia apresentou uma distribuição bimodal na sua evolução com a idade, notando-se discreta descida entre a oitava e a décima sexta semanas de vida, seguida de modesta elevação do seu valor médio, entre a décima sexta e a trigésima segunda semanas, embora de carácter não constante, variável se o doseamento foi realizado em jejum (na altura do sacrifício) ou de forma ocasional (no dia da realização do ecocardiograma), e quase sempre acima de níveis considerados normais para os humanos.^{20,178,417} Estes resultados são concordantes com os dados da bibliografia consultada,^{409,411,415} encontrando-se frequentemente valores de glicemia, colesterolemia e trigliceridemia mais elevados em animais muito jovens, ainda em fase de pleno crescimento e/ ou de adaptação ao meio ambiente. O avançar da idade, sobretudo após a fase reprodutiva, por volta das 12 semanas,^{383,384,387} acompanha-se naturalmente de um abrandamento do metabolismo basal e do consumo energético, seguido de uma fase de equilíbrio em que o organismo assimila o necessário para manter actividade de certa intensidade e finalmente uma época de menor vivacidade, de algum modo forçada (animal em cativeiro), em que mesmo a ingestão diária habitual ultrapassa as necessidades de consumo, com lentificação dos vários processos metabólicos, diminuição da depuração dos produtos deles resultantes e de reacções catabólicas do organismo, o que poderá explicar o segundo pico dos valores séricos de glicose, colesterol e triglicéridos. Deste segundo "pico" poder-se-á esperar algum efeito "tóxico" enquanto o primeiro "pico" existirá para responder às necessidades energéticas fisiológicas do crescimento e eventual preparação para o período reprodutivo. A colesterolemia, de valor médio mais estável ao longo da vida, não varia habitualmente com o jejum ou o estado pós-prandial, neste aspecto comportando-se de forma diversa da glicemia e da trigliceridemia. Manteve-se, assim, dentro de valores normais e estáveis quer no adulto jovem quer em idade mais avançada, enquanto a trigliceridemia ultrapassou, quase sistematicamente, os valores considerados normais pelo laboratório de origem dos animais em experiência. Subjacentes a esta peculiar alteração metabólica, transversal a todos os grupos, poderão estar motivos relacionados quer com o tipo de ração alimentar, apesar de considerada "standard", quer com eventuais determinantes genéticos.^{395,411}

A maioria dos parâmetros cardíacos estruturais (nomeadamente a espessura do SIV, da PPVE e o decorrente cálculo da MVE) acompanhou, de forma consistente, a evolução estato-ponderal durante o período inicial da vida do rato *Wistar*, atingindo o seu valor máximo na idade adulta e estabilizando ou mesmo decrescendo ao alcançar idade mais avançada, conforme resultados obtidos para os Grupos I e II, em avaliações sequenciais. Em contrapartida, os

parâmetros de função sistólica (fracção de encurtamento e fracção de ejeção) e os diâmetros do VE não sofreram alteração significativa com a idade. De qualquer modo, os valores encontrados na presente pesquisa vão oscilando dentro dos limites considerados normais para o rato *Wistar*, em conformidade com resultados de outros estudos.^{385,390,395} No entanto, tal como já foi previamente referido, a impossibilidade de caracterizar a função diastólica com razoável acuidade limitou a análise global da função ventricular esquerda em função da idade. Tecnologias mais avançadas de *doppler* por "*speckle tracking*"; futuramente aplicadas a animais de pequeno porte, tornarão possível estudo mais detalhado, completo e fidedigno da função cardíaca em investigação fundamental.³⁹⁶

À data do sacrifício, pelas 16 semanas para o Grupo I e pelas 32 semanas para o Grupo II, verificou-se comparativamente maior peso do animal e do coração neste último grupo, com pequena redução do índice de massa (IM) cardíaco, sem contudo atingir significado estatístico. Em ecocardiograma prévio, a discreta diminuição da espessura do SIV ou da PPVE às 32 semanas, com conseqüente influência na determinação da MVE, resultou na redução significativa do índice MVE/Peso do animal, uma vez que o denominador continuou a aumentar ao longo do tempo. Admite-se que este facto poderá resultar, por um lado, do aumento progressivo do peso do animal, estendendo-se para além do período de crescimento e, por outro, de processos de remodelagem e/ou de atrofia de órgão associados à idade. Estes poderão surgir na sequência de fenómenos de apoptose de miócitos, necrose endomiocárdica,³⁹⁵ rotura de fibras elásticas e perda de água intracelular com subsequente substituição por fibrose,³⁸⁵ desarranjo e alteração do tipo de fibras de colagénio bem como por modificação de outras características do cardiomiócito ou da MEC.⁴¹⁸⁻⁴²² Contudo, não houve tradução no exame histológico ou histoquímico dos cortes de tecido cardíaco observados, à semelhança de outros trabalhos já publicados, a exigir muito provavelmente prolongamento do tempo de experiência ou recurso a técnicas de investigação mais precisas e minuciosas tais como as de imunocitoquímica ou mesmo de biologia molecular.⁴¹⁵

O tecido pancreático e a aorta não evidenciaram alterações com a idade. No entanto, alguns animais do Grupo II, sacrificados às 32 semanas, apresentaram vacuolização do citoplasma dos hepatócitos e, em algumas áreas, alargamento evidente dos sinusoides; sem qualquer infiltrado inflamatório ou aumento da deposição de gordura. No rim destes animais, detectou-se apenas a presença de hemácias em alguns glomérulos e o aumento ocasional do espaço subcapsular. Também neste caso, o processo de involução celular associado à idade poderá estar em causa.^{4,5,423}

Os níveis de BNP apresentaram-se ligeiramente superiores em idade mais jovem, o que contraria os resultados de estudos clínicos em humanos que afirmam haver subida deste biomarcador cardíaco com a idade.^{370,381,422} De facto, o registo de óbitos e de episódios de bradicardia ou arritmia fatal aconteceu com maior frequência nos animais mais novos, levando a

crer que mecanismos cardiovasculares de resposta ao "stress" se desenvolvem precocemente no rato *Wistar Han*, de modo a garantir a sobrevivência, verificando-se com o passar do tempo a adaptação à manipulação e às condições do meio a que os animais são sujeitos.^{424,425} Estudos demonstram que esta resposta é sobretudo de natureza parassimpática, mais do que simpática.^{424,425} Contudo, esta evolução não é de todo comparável com o percurso de vida do ser humano, sobretudo se integrado no actual estilo de vida da sociedade moderna.

Não se verificou qualquer subida do valor de PCRas que atestasse a favor de um estado de "inflamm-aging" subjacente ao processo de envelhecimento ou condicionante das modificações cardíacas encontradas,^{127,144} o que corrobora os dados de alguns estudos com ratos *Wistar*, onde parâmetros como a haptoglobina mostraram maior sensibilidade do que a PCR para caracterizar eventuais estados pró-inflamatórios.⁴¹² Contudo, o poder deste parâmetro para prever eventos cardiovasculares continua a ser extremamente valorizado na estratificação de risco cardiovascular do ser humano, pretendendo algumas sociedades científicas que seja incluído nos *scores* vigentes de avaliação de risco global.⁴²⁶ Neste contexto, provavelmente, não haverá interesse em aplicar os mesmos marcadores de inflamação ao rato e ao ser humano. Por outro lado, o interesse da determinação da PCR parece ser limitado no indivíduo com função cardíaca normal ou apenas discretamente comprometida.^{144,427-429}

b) Influência da hiperglicemia crónica na estrutura e no comportamento cardíaco ao longo do tempo

I. Sobrecarga glucídica crónica

Ao submeter-se os animais do Grupo III a uma sobrecarga glucídica diária a partir das 14 semanas de vida ou seja, após terem atingido a fase adulta, e mantendo-a durante cerca de 18 semanas, verificou-se um notável aumento de peso, mais significativo até às 16 semanas, e um impulso no crescimento dos ratos comparativamente com os controlos, possivelmente secundário a um estado de hiperglicemia e hiperinsulinismo crónicos com acção estimulante directa sobre a proliferação celular ou através de outros factores de crescimento como o IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*).^{266,267} As glicemias venosas, tal como esperado, sofreram subida do seu valor médio,⁴³⁰ embora não de modo constante para todos os animais,⁴³¹ dependendo provavelmente do consumo individual de água açucarada ao longo do tempo.⁴³¹ Além do desenvolvimento de fenómenos dismetabólicos, a sua ingestão poderá induzir mecanismos de maior ou menor adicção, mesmo antes de se traduzir em glicemias elevadas.⁴³²

Embora sob o efeito da sobrecarga glucídica, continuou a verificar-se que a idade avançada implicava diminuição ligeira da espessura do SIV e da PPVE (após ter atingido um aumento significativo na fase adulta) mantendo um DsVE inalterado mas com discreto aumento do DdVE. A MVE apresentou igualmente redução não significativa entre a idade adulta (16 semanas) e a

idade mais avançada (32 semanas), seguida por um decréscimo significativo do índice MVE/peso do animal, uma vez que o denominador continuou a aumentar. No entanto, quer a frequência cardíaca (FC) quer os índices de função VE (FEnVE e FEjVE) mostraram ligeira subida do seu valor médio, parecendo acompanhar, de algum modo, a subida dos valores de glicemia, contrariamente ao observado relativamente à evolução com a idade e aparentemente independente do aumento de peso pois ambos os grupos atingiram as 32 semanas com peso semelhante. Este facto é provavelmente explicado pelo efeito adrenérgico da hiperglicemia e da hiperinsulinemia circulantes ou eventualmente pela maior deposição de gordura intrabdominal encontrada no grupo sujeito a sobrecarga glucídica.^{430,432-434} *Voltera* e colaboradores encontraram diminuição da MVE em ratos obesos normotensos mas índices de função sistólica normais e atribuíram ao aumento de gordura visceral desses animais a capacidade de induzir resistência à insulina, hiperinsulinemia e hiperleptinemia, propiciando hiperactividade simpática de modo a compensar a menor massa cardíaca no desenvolvimento da força contráctil do VE.⁴³³

Ao fim de 32 semanas de vida, apesar de verificadas entretanto discretas divergências na evolução estato-ponderal e ecocardiográfica entre os animais do Grupo III e os controlos do Grupo II, não foram detectáveis diferenças estatisticamente significativas na idade avançada, para além de um maior comprimento de corpo no G III, com e sem cauda, bem como o cumular da crescente elevação da glicemia, neste grupo, à data da necrópsia. Os valores de BNP e de PCRas não evidenciaram qualquer anomalia associada à sobrecarga glucídica mas, enquanto a normalidade do primeiro veio ao encontro de uma função ventricular esquerda conservada, o segundo parâmetro revelou baixa sensibilidade para a detecção de eventual estado inflamatório subjacente à sobrecarga glucídica e ao excesso de adiposidade visceral encontrada o que, de certo modo, corrobora os resultados de outros trabalhos.^{144,412,427-429,435-437} No entanto, apesar de índices de função ventricular esquerda aparentemente mais favoráveis, o perfil dismetabólico (hiperglicemia e hipertrigliceridemia) e a deposição de tecido adiposo esplâncnico parecem colocar este grupo de animais na categoria de hiperglicemia intermédia, no contexto de uma aparente "*síndrome plurimetabólica*" e, como tal, em maior risco cardiovascular, dedução suportada por vários autores.^{433-435,437-439} Pelas limitações enunciadas no início deste capítulo, desconhece-se a repercussão da hiperglicemia sobre a pressão arterial, no rato *Wistar*, e em que medida a sua interacção poderá contribuir para ampliar o risco de evolução para disfunção cardíaca. Contudo, outros estudos demonstram que, mesmo na ausência de HTA, esse risco continua implícito.^{433-435,438} Paradoxalmente, este foi o grupo de animais que não contabilizou qualquer perda o que leva a crer que um certo nível de hiperactividade simpática no rato com consumo calórico excessivo,⁴⁴⁰ pelo menos enquanto não existir doença cardíaca, poderá constituir um mecanismo de defesa e de adaptação importante, tendo em atenção a sobrevivência da espécie.⁴³⁴ Por outro lado, a obesidade torna-se "protectora" depois de instalada a insuficiência cardíaca.^{439,441} Em todo o caso, a exposição crónica à abundância de substratos energéticos circulantes acaba por assumir carácter tóxico devido à formação de derivados nocivos

do metabolismo glucídico e lipídico tais como, respectivamente, espécies reactivas de oxigénio e ceramidas.⁴³⁷⁻⁴³⁹ Níveis excessivos de açúcares ingeridos activam vias de sinalização da insulina que induzem síntese de proteínas pelo cardiomiócito e hipertrofia ventricular esquerda (HVE), além de alterar a natureza das proteínas existentes, por diversos mecanismos, nomeadamente pela produção de AGEs.^{437-439,442,443} O processo fisiopatológico vai evoluindo com o tempo e a acumulação de ácidos gordos livres (AGLs), triglicerídeos (TGS) e ceramidas no cardiomiócito leva a lesão tissular com deterioração da função sistólica e ocorrência de arritmias.⁴³⁷ O nível sérico de AGLs aumenta perante situações de estimulação adrenérgica, insulinoresistência, fome ou insulinopenia, sofrendo esterificação no citosol da célula cardíaca; cerca de 80% dos ácidos gordos de cadeia longa captados pelo coração são imediatamente oxidados e 20% são armazenados sob a forma de TGS.⁴³⁷⁻⁴³⁹ A acumulação de TGS no SIV é encontrada frequentemente em ratos e humanos obesos, correlacionando-se com o índice de massa corporal (esteatose cardíaca).^{437,439} Embora os ácidos gordos plasmáticos constituam a primeira fonte combustível de carbono para a célula miocárdica, quando elevados, prejudicam o seu funcionamento, através de disfunção mitocondrial⁴⁴⁴ ou dos canais de sódio e de cálcio.⁴⁴⁵ A convergência da gluco-lipotoxicidade torna-se crítica quer para a célula β quer para o cardiomiócito.⁴⁴⁶ O aumento da utilização de ácidos gordos inibe a enzima piruvato-desidrogenase, reduzindo a oxidação da glicose e deslocando-a para as vias não-glicolíticas (via da pentose-fosfato e via da hexosamina), com produção de derivados tóxicos, como por exemplo a N-acetil-glucosamina⁴⁴⁷ e radicais livres de oxigénio⁴⁴⁹ que levam a disfunção e morte das células cardíacas.^{448,449} Os AGLs potenciam assim os efeitos deletérios da hiperglicemia sobre o coração.⁴⁴⁶ Na síndrome plurimetabólica ou na DMT2, os AGLs e a hiperglicemia acompanham-se frequentemente de hiperinsulinemia que, por seu lado, estimula a captação cardíaca de glicose, mesmo na presença de utilização aumentada de AGLs.⁴³⁷ O efeito nocivo da sobrecarga glucídica verifica-se com o consumo continuado mas os próprios fenómenos de lesão endotelial associados a alterações dismetabólicas precoces sucedem-se logo após cada ingestão inapropriadamente elevada de glúcidos.^{40,430,431} Tal efeito não acontece de forma tão significativa com o excesso de lípidos.⁴³⁷

Tanto o cálculo da MVE *in vivo* como o peso do coração *post-mortem* não mostraram diferenças significativas entre controlos e ratos *Wistar Han* sujeitos a sobrecarga glucídica crónica, geradora de hiperglicemia e hipertrigliceridemia, além de discreto aumento do valor médio do colesterol total. Contudo, foi anotada tendência para maior peso corporal e do coração neste grupo (G III), com IM cardíaco também discretamente mais elevado, resultado este que mostra divergência comparativamente com a evolução ditada apenas pela idade. A aparente discordância entre o comportamento do IM cardíaco *post-mortem* (maior no G III) e da razão *MVE/peso do animal* (menor no G III) dos ratos *Wistar* sujeitos a sobrecarga glucídica, relativamente aos controlos, poderá ser explicada por uma eventual sobrevalorização do peso do coração *post-mortem*, ao englobar alguns depósitos de tecido adiposo epicárdico e pericárdico.^{415,437,439}

Com efeito, no Grupo III, o exame necrópsico revelou consistentemente um teor elevado de gordura intra-abdominal e pericárdica. Também se encontrou hepatomegalia correspondendo, na quase totalidade dos casos, a esteatose e vacuolização do citoplasma dos hepatócitos, com estase moderada e hemácias nos sinusóides; sem qualquer infiltrado inflamatório. No rim, verificou-se apenas ligeira retracção do “tufo glomerular” e aumento do espaço subcapsular. O coração, em corte transversal ao nível da transição auriculo-ventricular incluindo apenas os ventrículos, exibiu aumento da espessura das paredes do VE e do SIV (Figura 11). Na coloração de rotina e nas colorações de histoquímica realizadas, o coração e os vasos observados à microscopia de luz não evidenciaram alterações dignas de destaque para além de pequenas áreas de edema da parede nalguns fragmentos de aorta. Este achado poderá corresponder a zonas de resposta inflamatória localizada⁴⁵⁰ e/ou alterações circunscritas decorrentes de alterações da osmolaridade sanguínea e da permeabilidade celular,⁴⁵⁰ consideradas por alguns Autores como lesões iniciais de aterosclerose.⁴⁵⁰ A escassez de alterações histológicas que fundamentem a existência de cardiomiopatia relacionada com a hiperglicemia ou a diabetes tem sido testemunhada em vários outros estudos, exigindo porventura períodos mais alargados de observação,^{415,438} métodos de análise mais refinados^{415,418-422,438} ou melhor compreensão de outros fenómenos como o compromisso microvascular.⁴⁵¹ Neste grupo, observou-se ainda uma redução moderada do tecido endócrino pancreático, alteração inexistente no grupo sem patologia para a mesma idade, e provavelmente resultante de potenciais efeitos de gluco-lipotoxicidade,^{69,175,176,437,446} uma vez constatados níveis séricos elevados da glicemia e da trigliceridemia pela altura do sacrifício. Este ambiente dismetabólico parece amplificar as modificações causadas pela idade tais como as encontradas no Grupo II (controlos), na provável sequência de processos de lesão celular por radicais livres^{218,449}, AGEs,^{422,423} adipocinas,^{24,127,439} e por eventuais alterações de composição da MEC,⁴¹⁸⁻⁴²² levando a necrose e apoptose celular e acelerando o desenvolvimento de fenómenos de aterosclerose e arteriosclerose.^{435,448,452-455}

II. Indução de diabetes *mellitus* por destruição de células β

Ao lidar com animais submetidos a injeção de estreptozotocina em idade jovem, para reprodução de um modelo de diabetes *mellitus* tipo 1, verificou-se, desde cedo, que a insulinocarência provocada pela destruição química massiva das células β pancreáticas, aliada à hiperglicemia resultante, interferiu significativamente com o seu crescimento e desenvolvimento. Eram animais frágeis e lentificados, de pequena estatura e baixo peso corporal, aparentando paradoxalmente aspecto de envelhecimento precoce, com fusão de massas musculares, rarefacção pilosa, distensão abdominal e cataratas exuberantes. O fenótipo descrito, exibindo características de sarcopenia ou mesmo caquexia, sobrepõe-se aos descritos noutros estudos com indução química de diabetes^{388,392,395} e retrata com algum realismo o quadro clínico encontrado em humanos com DMT1 não controlada. De facto, esta aparece frequentemente

referida como uma das entidades nosológicas que pode cursar com envelhecimento precoce.^{4,5} A carência de efeito trófico e anabólico da insulina – hormona considerada como importante factor de crescimento, desde que em níveis fisiológicos – promove, na idade jovem, desequilíbrio metabólico celular relevante que se reflecte negativamente no crescimento e na maturação de órgãos e tecidos.^{388,392,395,435} Este distúrbio é ainda majorado pela consequente desnutrição e pelo efeito tóxico da hiperglicemia mantida, aumento da circulação de AGLs,^{437,446} geração de radicais livres^{74,96,448} e de outros produtos do metabolismo intermediário e alternativo como a glucosamina,⁴⁴⁷ contribuindo, no seu conjunto, para lesão progressiva e frequentemente irreversível de importantes órgãos-alvo, com séria repercussão no respectivo funcionamento. Nomeadamente no sector cardiovascular, este ambiente dismetabólico torna-se o principal responsável pelo excesso de morbilidade e mortalidade precoce que afecta indivíduos com diabetes ou mesmo pré-diabetes (com ou sem síndrome plurimetabólica associada).²⁹

O aparecimento de cáries dentárias não foi frequente nos ratos submetidos a injeção de *STZ*, apesar de níveis mais elevados de hiperglicemia, ao contrário do que aconteceu com o grupo da sobrecarga glucídica (Grupo III) por ingestão de bebida açucarada, o que revela um efeito local mais marcado dos açúcares ingeridos via oral em detrimento da glicose circulante, apesar de alterações dentárias e doença periodontal serem frequentes em indivíduos com diabetes *mellitus*.⁴⁵⁶ Por seu lado, a dentição e suas alterações têm importância marcada no tipo de alimentação que o animal ou o ser humano está habilitado a praticar, em qualquer idade. Também se constatou o desenvolvimento de cataratas exuberantes e precoces, traduzindo provavelmente níveis elevados de AGEs ou aumento da concentração de cálcio livre intracelular.^{388,457}

Pela oitava semana, era já significativa a diferença de peso e de comprimento entre o grupo de animais com diabetes induzida pela *STZ*, constituído nesta fase por animais mais pequenos e mais leves, e o grupo controlo, embora sem diferença significativa entre os valores médios de glicemia (inicialmente, terá havido libertação de insulina em doses elevadas, associada à agressão dirigida às células β , o que impediu glicemias mais elevadas).³⁸⁶ Às 16 semanas, as glicemias médias divergiam significativamente entre os dois grupos. Contudo, a variação positiva do peso e do comprimento entre as duas idades foi significativa para cada um dos grupos.

A avaliação ecocardiográfica do grupo diabético insulino-carente mostrou, de acordo com o biótipo dos animais, corações mais pequenos, onde praticamente todas as medições efectuadas encontraram valores de magnitude significativamente inferior à do grupo controlo e sem a habitual evolução positiva durante o período de crescimento. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos afins.^{392,395} A MVE foi o único parâmetro a aumentar razoavelmente com a idade, provavelmente à custa das dimensões do VE e da espessura da

PPVE, corroborando os achados de outros autores.³⁹⁰ Ainda assim, e atribuindo-se ao baixo peso dos animais, o índice MVE/peso corporal foi sempre superior ao do grupo controlo (onde se manteve estável), com diferença estatisticamente significativa apenas às 8 semanas de vida e esbatendo-se em idade mais avançada por redução posterior deste índice no grupo diabético. Contrariamente aos controlos, os animais do Grupo IV não mostraram evolução positiva da espessura do SIV com a idade. A constatação de um septo mais espesso em idades mais jovens – mesmo num coração mais pequeno – e que foi diminuindo com a idade, poderá reflectir as alterações iniciais induzidas experimentalmente pela administração de STZ, com libertação massiva de insulina, surgindo só posteriormente a hiperglicemia.^{392,395,415} Por outro lado, evidenciou-se discreto aumento do DdVE e do DsVE com a idade, sem diferença significativa deste último comparativamente com o dos não diabéticos – o que representa diâmetros ventriculares proporcionalmente maiores – e um VE com menor capacidade funcional, mesmo em repouso, com FEjVE e FEnVE significativamente inferiores pelas 16 semanas (embora dentro do limiar considerado normal). *Hoit* e colaboradores demonstraram que a administração de isoproterenol provoca menor aumento da FC, menor redução dos diâmetros do VE e menor incremento da FEnVE em ratos diabéticos relativamente aos controlos, mantendo valores de PA semelhantes e partindo de valores estruturais e funcionais do VE sobreponíveis.³⁹² Poderá ainda estar em causa compromisso da função diastólica, com alteração do relaxamento e da distensibilidade do VE, e que não foi possível detectar com a tecnologia disponível para o presente ensaio mas que, segundo alguns autores, constitui frequentemente a manifestação inicial da cardiomiopatia diabética.^{274,385,395,416} A aplicação de metodologia mais avançada na avaliação não invasiva do coração de animais de pequena dimensão poderá futuramente colmatar algumas lacunas, atingindo-se resultados mais completos e precisos.³⁹⁶

Embora a hiperglicemia com insulinoresistência possa, numa fase inicial, elevar a FC, a FEjVE e a FEnVE por estimulação do sistema cortico-adrenérgico,^{434,435} simulando um perfil de alto débito, neste Grupo IV não se encontraram apenas efeitos da glicemia elevada mas também da insulinoopenia, ambas responsáveis por uma ineficiente utilização da glicose circulante pelo coração. Na diabetes experimental, tem sido registada igualmente elevação dos níveis séricos de glucagon, somatostatina, epinefrina e norepinefrina bem como discreta redução da concentração de hormonas tiroideias.³⁹⁸ A carência aguda ou crónica de insulina resulta na diminuição dos níveis e da expressão de proteínas de membrana transportadoras de glicose, sobretudo das GLUT4, insulinoinsensíveis, comprometendo assim a captação de glicose pelas células musculares e adiposas.^{398,458} Assiste-se ainda a redução da actividade da hexoquinase e da síntese de glicogénio nos tecidos insulinoinsensíveis bem como menor inibição da lipólise insulino-mediada nos adipócitos, conduzindo a excesso de AGLs e corpos cetónicos circulantes que reduzem ainda mais a utilização de glicose e lactato pelo músculo cardíaco.^{386,437} Vias metabólicas alternativas como a da N-acetilglucosamina,⁴³⁷ a da aldose-reductase,^{213,214} o aumento da síntese de diacilglicerol com activação da via da proteína-kinase C,^{209,213,215} a produção de citocinas

inflamatórias, a formação de AGEs^{208,210} e de ligações cruzadas de alguns elementos proteicos,^{418,419} nomeadamente colagénio, elastina e titina, induzem mecanismos de lesão tissular a médio-longo prazo, compreendendo alterações da matriz extracelular e do próprio miócito que se repercutem no estado funcional do sistema ventrículo-vascular.^{94-96,459}

Apesar de ureia, creatinina, ionograma e proteínas séricas normais (resultados colhidos mas não apresentados), três dos animais deste Grupo IV mostraram, no segundo exame, evidência de alterações paroxísticas de ritmo, de tipo não caracterizado por impossibilidade de realização de ECG no momento, e que poderão derivar do metabolismo lipídico exacerbado (ceramidas)⁴³⁷ ou da depleção em magnésio que habitualmente acompanha a glicosúria.⁴⁶⁰ Num dos ratos, foi ainda detectado derrame pericárdico de pequeno volume e movimento anormal do SIV. A bioquímica do sangue mostrava elevação severa da glicemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, sendo o valor médio dos dois primeiros distúrbios metabólicos significativamente mais elevado comparativamente com controlos da mesma idade (16 semanas). O valor médio de triglicédeos foi sobreponível nos ratos dos Grupos III e IV, sendo mencionado na literatura o facto da diabetes induzida por agentes betacitotóxicos não elevar substancialmente esta fracção lipídica, no rato *Wistar*.^{388,395} O doseamento de BNP apresentou valores mensuráveis em todos os casos, embora dentro do limiar normal, entre 0,0 e 2,0 pg/ml, enquanto a PCRas continuou sem qualquer elevação, à semelhança dos restantes grupos, mostrando fraca sensibilidade face às alterações dos índices cardíacos e/ou dos parâmetros metabólicos estudados.⁴¹²

O coração apresentou peso *post-mortem* significativamente inferior ao do grupo controlo de idade semelhante (16 semanas), com um índice de massa cardíaco apesar de tudo superior, resultado consistente com os de outros estudos.^{392,415} Os valores de FEnVE e FEjVE foram discretamente inferiores comparativamente com os dos controlos e os dos animais sujeitos a sobrecarga glucídica. Em corte transversal, era evidente o espessamento das paredes do VE e do SIV. À semelhança do Grupo III, não se detectaram, em microscopia óptica, alterações histológicas que justificassem as diferenças dos parâmetros estruturais e de função encontrados no exame ecocardiográfico,⁴¹⁵ levando a pressupôr que uma análise meticulosa envolvendo vários marcadores biomoleculares (quer dirigidos à matriz extracelular quer ao cardiomiócito) deverá complementar os achados presentes, com intenção de perceber quais os componentes fundamentais em jogo, possíveis alvos de uma terapêutica dirigida e mais eficaz.

Os vasos observados não mostraram, na coloração de rotina e nas colorações de histoquímica, qualquer alteração digna de registo embora, em alguns cortes de artéria aorta, se detectassem áreas de edema da parede, também já descritas para o Grupo III.

Nos animais submetidos à administração de SZT em idade jovem, observou-se uma manifesta redução do tecido endócrino pancreático em todos os animais e, num dos exemplares,

a presença de tecido linfóide (pâncreas exócrino) compatível com a agressão química provocada pela STZ, pressupondo-se existir algum grau de insulite associado.³⁸⁶ Neste Grupo IV, constatou-se frequentemente distensão abdominal e gastroparésia.^{388,392,395} A observação histológica do fígado mostrou, em muitos casos, esteatose e vacuolização do citoplasma hepatocitário, mas em nenhuma situação foi encontrado infiltrado inflamatório neste órgão. Os cortes de rim evidenciaram aumento ocasional do espaço subcapsular e, em alguns glomérulos, a presença de hemácias bem como retracção dos elementos celulares. As alterações hepáticas e renais surgiram precocemente (16 semanas), como antecipação e amplificação dos fenómenos gerados pela idade, ou seja, um reforço do que foi encontrado na histologia do Grupo II (32 semanas), de certo modo apoiando a hipótese da hiperglicemia, associada a hipo- ou hiperinsulinemia, poder promover fenómenos de apoptose e envelhecimento precoce de tecidos e órgãos.⁴³⁹

III. Sobrecarga glucídica crónica como modelo de DMT2 *versus* indução de diabetes *mellitus* por destruição de células β como modelo de DMT1

Uma diferença notável e ainda pouco conhecida, entre ratos diabéticos tipo 1 e ratos diabéticos tipo 2, relativamente à fisiopatologia das alterações estruturais e funcionais cardíacas, parece estar subjacente aos resultados encontrados no presente estudo, seja pela diferente gravidade dos valores mantidos de hiperglicemia seja pela presença, excesso ou deficiência de insulina circulante com consequências dismetabólicas diversas. Apesar do diabético tipo 1 ser um animal de baixo peso, pequena estatura e coração com MVE significativamente inferior, este manteve valores semelhantes do SIV e dos diâmetros do VE e a relação peso do coração/peso do animal foi significativamente superior, embora esta diferença se atenuasse com a idade. Nos animais diabéticos tipo 2, a FEjVE e a FEnVE em repouso não acusaram modificação com a idade mas, no grupo da STZ, estes índices de função sofreram redução às 16 semanas, embora de modo não significativo. Dos resultados encontrados se deduz que a tendência para hipertrofia ventricular esquerda constitui característica comum a ambas as formas de diabetes, não dependendo por isso necessariamente da acção da insulina, embora se mostre mais marcada e particularmente maladaptativa na DMT1,^{398-400,459} pelo que, com grande probabilidade, esta evoluirá mais fácil e rapidamente para cardiomiopatia dilatada.

Não parece haver necessidade de sobrecarga de volume ou de pressão, ou mesmo a evidência de fenómenos inflamatórios detectáveis, para que se constate remodelagem miocárdica desfavorável e comportamento anómalo do VE em resposta a níveis muito elevados de glicemia e carência de insulina.^{329,395,415} Já no que respeita a elevações moderadas de glicemia, e na presença de níveis eventualmente mais elevados de insulina circulante, atribuídos ao grupo de sobrecarga glucídica, Grupo III, o efeito obtido poderá resultar de uma resposta simpática, estimulando o miocárdio a utilizar grande parte da sua reserva funcional.^{433-435,437-440} A

hiperglicemia e a insulinoresistência deverão constituir factores comuns a ambas as situações, embora com diferente magnitude.^{398,399,433-435}

3.5 Conclusões

O presente estudo permite concluir que:

- O coração do rato *Wistar Han* apresenta modificações estruturais, da idade jovem até à idade adulta, aparentemente integradas no seu processo normal de crescimento, mas sem variação significativa dos índices de função sistólica do VE; a partir da maturidade, os parâmetros estruturais analisados estabilizam ou mostram discretíssima regressão, mas sem afectação da função. A idade não condiciona alterações do metabolismo glucídico ou dos lípidos circulantes, considerando que se mantém constante determinado nível de ingestão calórica. O exame histológico do coração e da aorta não evidencia modificações com a idade.
- A sobrecarga glucídica ao longo da vida, mesmo iniciada após atingida a idade adulta, pode condicionar frequentemente valores elevados de glicemia e de hipertrigliceridemia. Os parâmetros de estrutura e de função do VE apresentam evolução com a idade semelhante à dos ratos com ingestão de água não açucarada, salientando-se, no entanto, uma FC significativamente aumentada e um discreto aumento dos índices de função sistólica (FEnVE e FjVE). O coração apresenta espessamento do SIV e das paredes do VE e a aorta mostra áreas de edema da parede. Assiste-se ao aparecimento de esteatose hepática e à redução do tecido pancreático endócrino. Aparentemente, um perfil de risco para eventos cardiovasculares parece desenhar-se neste grupo, atendendo à FC elevada por eventual estimulação simpática, à hiperglicemia, à hipertrigliceridemia e à presença de depósitos abundantes de gordura intrabdominal e pericárdica, características basicamente similares às descritas para a síndrome plurimetabólica, com repercussão deletéria sobre as células β pancreáticas, embora com preservação ou aparente melhoria da capacidade funcional do VE em repouso, não tendo sido testada a reserva funcional de resposta a um teste de esforço padronizado.
- No modelo de rato diabético tipo 1, a evolução positiva dos parâmetros cardíacos com o atingir da idade adulta não se verifica de modo valorizável, encontrando-se animais de baixo peso com corações de pequena dimensão mas, ainda assim, com diâmetros ventriculares esquerdos e MVE proporcionalmente aumentados. A diminuição de FEnVE e de FEjVE verificada neste grupo sugere

que a função do VE se possa ressentir das alterações metabólicas presentes (hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) e o baixo peso associado parece constituir factor de risco para mortalidade precoce. Existe ainda maior instabilidade eléctrica, com arritmias frequentes. O coração apresenta espessamento do SIV e das paredes do VE e a aorta mostra áreas de edema da parede, mesmo no adulto jovem, ambas as situações mais pronunciadas do que no grupo sujeito a sobrecarga glucídica. Assiste-se ainda ao aparecimento de esteatose hepática e à redução do tecido pancreático endócrino, resultante da acção tóxica da STZ e perpetuada pela gluco-lipototoxicidade inerente ao estado de diabetes.

Investigação clínica

4. Investigação clínica

4.1 Material e métodos

4.1.1 População

O presente estudo incidiu sobre a população de doentes diabéticos da *Consulta de Medicina e Diabetes do Hospital de Santa Luzia de Viana do Castelo*. O diagnóstico de diabetes *mellitus* foi definido de acordo com critérios de classificação glucometabólica, baseados nas orientações da *Organização Mundial de Saúde (WHO Expert Committee 2006)*.⁴¹⁷

Critérios de inclusão/ exclusão

Entre 1 de Abril de 2008 e 30 de Abril de 2009, de um universo de 135 doentes de ambos os sexos, referenciados pelos Cuidados de Saúde Primários à consulta hospitalar com o diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), recrutaram-se, de modo consecutivo, os que apresentavam idade igual ou superior a 65 anos. Destes, foram seleccionados apenas os que possuíam autonomia e vida social activa e que aceitaram de livre vontade participar no estudo, mediante consentimento informado. Para melhor valorização de eventuais alterações dos parâmetros cardíacos no idoso diabético tipo 2, constituiu-se paralelamente um grupo controlo. Recrutou-se aleatoriamente um total de 150 indivíduos, com idade igual ou superior a 65 anos, oriundos do distrito de Viana do Castelo e confirmadamente não-diabéticos. Seleccionaram-se aqueles que obedeceram às condições anteriormente mencionadas, exceptuando a existência de diabetes *mellitus*. A visita a vários idosos institucionalizados ou frequentadores de centros de dia não se mostrou proveitosa para o estudo uma vez que, nestes indivíduos, a pesada pluripatologia implicava sistematicamente critérios de exclusão.

Não foram incluídos no estudo os casos que apresentavam evidência de complicações crónicas ou agudas da sua diabetes e, de modo geral, qualquer pessoa que tomasse medicação ou sofresse comorbilidades que pudessem, de modo significativo, interferir com o desempenho cardíaco. Contudo, pela elevada prevalência de HTA sistólica no escalão etário abrangido,^{18,85,86,102} optou-se por não excluir indivíduos medicados ou com pressão arterial acima de valores considerados normais.

Procurou-se obter dois grupos de indivíduos de ambos os sexos e com idade ≥ 65 anos, sendo um grupo constituído por indivíduos com DMT2 e o outro grupo por indivíduos não-diabéticos do mesmo escalão etário, respeitando os seguintes critérios de inclusão/exclusão:

➤ Critérios de inclusão:

- I. Idade igual ou superior a 65 anos;

- II. Electrocardiograma (ECG) normal;
- III. Ecocardiograma modo-M e Bidimensional (*Real Time*) com *FEjVE* > 50% sem evidência de alterações da motilidade segmentar.

➤ Critérios de exclusão:

- I. Retinopatia (fundoscopia com lesões significativas);
- II. Nefropatia conhecida (existência de microalbuminúria, avaliada em pelo menos duas amostras de urina de 24 horas, ao longo dos 6 meses anteriores à inclusão no estudo; elevação dos níveis séricos de ureia e creatinina);
- III. Neuropatia somática ou autonómica (quer sintomática quer por alteração dos testes efectuados: percepção vibratória; variação da frequência cardíaca com o ortostatismo ou manobra de *Valsalva*; variação da pressão arterial com o ortostatismo ou com a força de prensão manual mantida);
- IV. Doença cerebrovascular ou doença arterial periférica (evidenciadas quer pela história pregressa quer pelo exame físico; índice de pressão tornozelo-braço $\leq 0,9$ ou $> 1,4$);^{461,462}
- V. Doença cardíaca, nomeadamente alterações do ritmo, patologia coronária ou valvular (conhecida ou documentada através de história clínica com exame físico completo, ECG em repouso, ECG de 24 horas, ecocardiograma modo M e *Real Time* com *Doppler* e/ou teste de esforço);
- VI. Outra patologia com repercussão cardiovascular (alterações da função tiroideia, doença respiratória, abuso de tabaco ou consumo excessivo de álcool > 30g/dia para o sexo masculino e > 20g/dia para o sexo feminino);
- VII. Insulinoterapia.

Finalmente, foram incluídos no estudo 33 indivíduos com DMT2 e 34 indivíduos controlo, não-diabéticos.

4.1.2 Metodologia

Tratou-se de um estudo transversal e observacional, em que se pretendeu comparar parâmetros metabólicos, biomarcadores cardiovasculares e dados ecocardiográficos, entre um grupo de indivíduos idosos com DMT2 (total:33) e um grupo de indivíduos idosos não-diabéticos (total:34), de nível cultural e estatuto socioeconómico semelhantes, pertencendo ao mesmo meio habitacional, predominantemente rural.

Cada sujeito foi avaliado individualmente em termos clínicos e laboratoriais:

- **Clinicamente**, procedeu-se à recolha de história clínica com anamnese sumária (tendo em atenção escolaridade, profissão, idade e motivo de reforma, hábitos alimentares,

medicamentosos, alcoólicos, tabágicos e de actividade física) e exame objectivo (com especial destaque para o registo da pressão arterial, da frequência cardíaca e dos dados antropométricos: altura, peso, perímetro da cintura e da anca).

- **Laboratorialmente**, efectuaram-se análises de sangue, de urina e de parâmetros cardiovasculares.
 - No **sangue periférico**, determinaram-se os níveis de glicemia (em jejum e duas horas após pequeno almoço), hemoglobina A_{1c} e fructosamina, ureia e creatinina, ionograma com magnesemia, ficha lipídica (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos), ácido úrico, proteína C reactiva (PCR), peptídeo natriurético (BNP) e elastase;
 - Na **urina**, doseou-se a microalbuminúria;
 - A avaliação **cardiovascular** compreendeu:
 - ❖ Electrocardiograma (ECG);
 - ❖ Monitorização ambulatória da pressão arterial durante 24 horas (MAPA);
 - ❖ Ecocardiograma e *Ecodoppler* cardíaco, com recurso a técnicas complementares de *Doppler* tecidual e de *speckle-tracking* (para determinação de parâmetros cardíacos convencionais de estrutura e função, velocidade de deslocação do anel mitral, *strain*, *strain rate* e torção do VE).

a) Avaliação clínica

Em cada avaliação clínica completa, foi efectuado o estudo antropométrico: peso corporal, altura, perímetro da circunferência umbilical (perímetro da cintura: PC) e perímetro da circunferência bitrocantérian (perímetro da anca: PA).

O **peso** (em quilogramas) foi obtido sempre na mesma balança vertical de pêndulo, aferida até às décimas, estando o sujeito despido e em jejum.

A **estatura** (em metros) foi avaliada com craveira integrada na balança anteriormente descrita e com o indivíduo em atitude antropométrica (posição erecta, pés descalços, calcanhares unidos, membros superiores pendentes, cabeça e olhos dirigidos em frente).

Para avaliação do **perímetro da cintura** e do **perímetro da anca** (ambos em centímetros), foi utilizada fita métrica graduada no sistema decimal e ajustada em torno da cintura, no final da expiração, a nível do ponto médio situado sobre a linha médio-axilar, entre a circunferência da parte inferior da grelha costal e a circunferência medida ao nível da crista ilíaca, para o primeiro parâmetro (circunferência umbilical), e em torno da anca, a nível dos

grandes trocanteres, horizontalmente na zona de maior perímetro nadegueiro, para o segundo parâmetro (circunferência bitrocanteriana).⁴⁶³

A partir dos dados antropométricos referidos, foram calculados: o **índice de massa corporal (IMC) ou índice de Quetelet** [Peso (Kg)/Altura² (m)] (com limiar normal superior de 25Kg/m²)^{463,464} e o **índice cintura/anca (ICA)**,⁴⁶³ que nos permitem avaliar respectivamente a corpulência do indivíduo e a distribuição da massa gorda corporal – se ICA $\geq 0,90$ para o sexo masculino e $\geq 0,85$ para o sexo feminino: distribuição central, abdomino-visceral ou tipo andróide;^{463,465,466} se ICA inferior aos valores descritos: distribuição femural, pélvica ou tipo ginóide. Considerou-se a classificação de excesso de peso/obesidade aceite pela OMS e a de obesidade abdominal consignada pela OMS e partilhada pelo NCEP-ATP III.^{463,465,466} O diagnóstico de síndrome metabólica obedeceu aos critérios propostos pelo NCEP-ATP III.^{465,466} São conhecidas implicações importantes da distribuição do tecido adiposo no risco cardiovascular, relativamente à obesidade de predomínio central,^{19,29,102,465,466} podendo provavelmente influenciar a estrutura e o desempenho cardíacos, embora até ao momento poucos estudos comprovem claramente esta última afirmação.⁴⁶⁷

O valor da **pressão arterial (PA)** foi avaliado em ambos os braços de cada participante, com esfigmomanómetro digital *OMROM*[®] *705IT (Intellisense)*, após cinco minutos de repouso na posição de sentado, colocando braçadeira adequada e membro apoiado ao nível do coração, efectuando três medições consecutivas em cada um dos lados, com dois a três minutos de intervalo, e registando-se finalmente a média do membro com valor mais elevado.^{18,106,468,469} Considerou-se existir HTA ou HTA não controlada se valores $\geq 140/90$ mmHg,^{18,106} respectivamente em sujeitos sem terapêutica ou sob terapêutica anti-hipertensora.

b) Avaliação laboratorial

I. Grau de controlo glucídico, lipídico, marcadores de lesão vascular e nível sérico de elastase

Para a avaliação do controlo glucídico e de outras alterações metabólicas concomitantes, foram determinados os seguintes parâmetros sanguíneos, de acordo com as metodologias abaixo indicadas:

- **Glicose** (em jejum e 120 minutos após início da refeição) – método enzimático (hexoquinase), com valores de referência de 70 a 105 mg/dl;
- **Hemoglobina glicosilada A_{1c}** – cada amostra utilizada (sangue total colhido em *K₃ EDTA: Vitamin K₃ Ethylene Diamine Tetraacetic Acid*) foi refrigerada a 4°Celsius, até à análise por método *HPLC (High Performance Liquid Chromatography)*, em

equipamento *Menarini*. Os valores de referência para a percentagem de Hgb A_{1c} situavam-se entre 4,4 e 6,4%;

- **Fructosamina** – método da redução do nitroblue tetrazolium (NBT), com valores de referência de 10 a 285 µmol/L;
- **Colesterol total (CT)** – método enzimático colorimétrico (colesterol-oxidase), com valores de referência < 190 mg/dl;
- **Colesterol HDL (HDL-C)** – método colorimétrico directo (detergente selectivo), com os seguintes valores de referência: > 55mg/dl para o sexo masculino e > 65mg/dl para o sexo feminino;
- **Colesterol LDL (LDL-C)** – método colorimétrico directo *PPD (Polyanion – Polymer/Detergent)*, com valor de referência < 120mg/dl;
- **Triglicédeos** – método enzimático colorimétrico (*lipase/GPO – PAP: glycerol-3-phosphate oxidase – phenol + aminophenazone*; sem correcção do glicerol) com intervalo de referência: 37 a 150mg/dl;
- **Ácido úrico** – método enzimático colorimétrico (uricase-peroxidase sem ascorbato), com os seguintes intervalos de referência: 3,5 a 7,2mg/dl para o sexo masculino e 2,6 a 6,0mg/dl para o sexo feminino;
- **Magnésio** – método colorimétrico (*arzenaso*), com valores considerados normais de 1,59 a 2,56mg/dl;
- **Peptídeo natriurético tipo B (BNP)** – método de quimioluminescência; resultado considerado normal se < 35pg/ml;¹⁵¹
- **Proteína C reactiva** – método turbidimétrico *IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratorial Medicine)*, com valores de referência entre 0,01 e 0,82 mg/dl;
- **Elastase sérica** – método de *ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)*, *Bender MedSystems®*, para determinação quantitativa da *elastase* polimorfonuclear (*PMN*) humana, através da detecção do complexo circulante "*elastase PMN/ inibidor da protease α1 – PI*", havendo referência a valores médios em controlos de 55ng/ml (29 – 86ng/ml);
- **Microalbuminúria** – avaliada por imunoturbidimetria, sendo considerada não patológica se < 20mg/L ou < 30mg/24h.^{18,106,470}

Os valores séricos de glicose, fructosamina, colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicédeos, ácido úrico, peptídeo natriurético, proteína C reactiva e magnésio, bem como a microalbuminúria, foram determinados com reagentes *Abbott* em equipamentos *CI 8200 da Abbot Diagnostics*.

Todos os doseamentos foram efectuados no *Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Santa Luzia de Viana do Castelo*, à excepção do doseamento de elastase sérica, da

responsabilidade do *Serviço de Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*.

II. Monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA)

A avaliação da pressão arterial (PA) durante a consulta médica ou de enfermagem apresenta duas limitações importantes: a elevada frequência de resultados falsos-positivos (situação designada por "hipertensão da bata branca") e o facto de não reflectir a inerente variabilidade circadiana. Por seu lado, a monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) fornece informação mais completa e abrangente, incluindo a resposta tensional do indivíduo aos eventos do quotidiano, face a situações de *stress* e durante o sono. Os valores da PA obtidos através desta técnica correlacionam-se melhor com lesões de órgãos-alvo e com a morbilidade cardiovascular do que os obtidos de forma isolada.^{468,469,471}

Os indivíduos de ambos os grupos foram submetidos a monitorização ambulatória da pressão arterial por um período de 24 horas, utilizando-se um aparelho *Meditech – Cardiovisions, modelo 1.11.4*. O registador foi colocado pela manhã e foi dada indicação a cada utilizador para realizar as suas actividades quotidianas habituais, marcando a hora de deitar e de levantar, bem como a ocorrência de sintomas durante o período de monitorização. As pressões arteriais foram avaliadas automaticamente, no braço não dominante, cada 15 minutos durante o dia e de 30 em 30 minutos durante a noite. O período diurno ocorreu basicamente entre as 07:00 e as 23:00 e o período nocturno entre as 23:00 e as 07:00. Os parâmetros analisados foram designadamente: pressão arterial sistólica média (PASm) e pressão arterial diastólica média (PADm) – nas 24 horas, no período diurno e no período nocturno – e tipo de perfil circadiano tensional – fisiológico (*dipper*) ou não fisiológico (*over-dipper, non-dipper ou riser*).^{18,106,468,469} Considerou-se HTA sempre que a PA média diurna $\geq 135/85$ mmHg e a PA média nocturna $\geq 120/70$ mmHg ou quando PA média das 24 horas $\geq 130/80$ mmHg. O padrão de variação "*non-dipping*" foi definido para um valor $< 10\%$ de diminuição nocturna relativamente aos valores médios diurnos de pressão arterial sistólica e/ou diastólica,^{106,468,469} enquanto o padrão "*over-dipping*" pressupôs queda $\geq 20\%$ em relação à média sistólica diurna.⁴⁶⁸

III. Estrutura e função ventricular esquerda

- **Electrocardiograma**

Um **electrocardiograma** convencional de doze derivações foi efectuado em repouso, imediatamente antes da realização do *Ecocardiograma* e do *Doppler Cardíaco*, para confirmar ausência de anomalias significativas no momento.

- **Ecocardiograma *Doppler* convencional**

A realização do **Ecocardiograma Mono- (modo M) e Bidimensional** e do **Doppler cardíaco** esteve sempre a cargo do mesmo observador, de um modo cego em relação aos elementos de cada grupo. Este exame foi executado no período pós-prandial (duas a três horas após o almoço), em sala com temperatura ambiente $\simeq 20^{\circ}$ Celsius.

A utilização de um equipamento ecocardiográfico **Vivid S5 (General Electric Medical Systems)**, com sonda **RS3 de 2,25/ 3,25MHz**, permitiu que os estudos fossem armazenados em suporte digital, em formato *raw data*, para posterior análise *off-line*, recorrendo a *software* específico (*EchoPAC PC Software Only, GE Healthcare Vingmed Ultrasound, Norway, versão 108.1.12, 2010*).

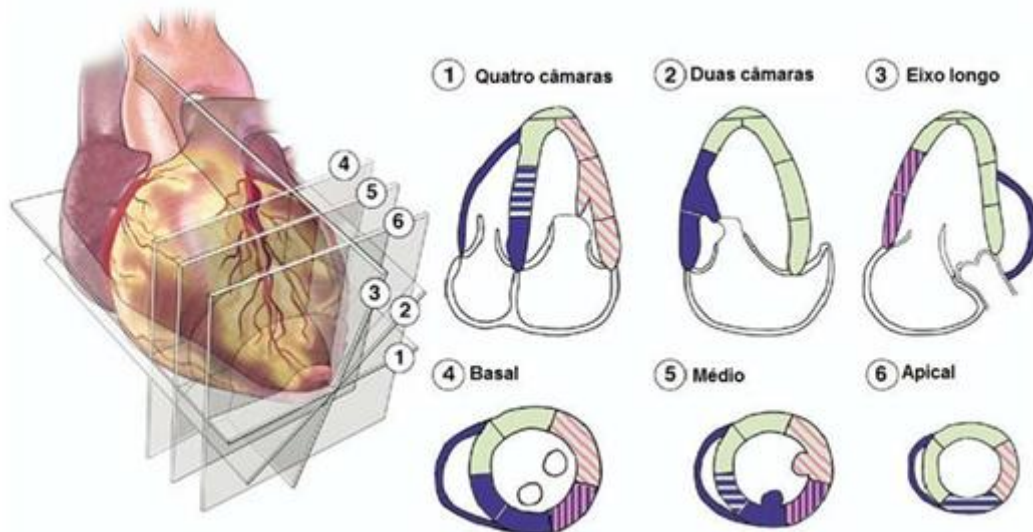


Figura 12. Análise segmentar das paredes do VE baseada em imagens esquemáticas, numa orientação paraesternal, de eixo curto e eixo longo a três níveis diferentes. Os segmentos apicais são habitualmente visualizados através de um corte apical de 4, 2 e 3 câmaras. A ponta do ápex pode ser observada apenas nalguns estudos de contraste. Um modelo de 16 segmentos pode ser usado, sem a ponta apical, como descrito num documento da *American Society of Echocardiography* (1989). Um modelo de 17 segmentos, incluindo a ponta do ápex, foi sugerido pela *American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging*.

Para o estudo em Modo M e em Real Time ou Bidimensional, foram sistematicamente efectuados os planos convencionais,⁴⁷² estipulados pela Sociedade Europeia de Cardiologia^{295,336,337} e Sociedade Americana de Ecocardiografia,^{269,294,295,331,336} dos quais o mais utilizado foi o **plano parasternal**, nos seus eixos longitudinal (eixo longo) e transversal (eixo curto), e ainda o **plano apical** (de 4 câmaras, de 2 câmaras e de 2 câmaras com aorta ou de eixo longo). Para avaliação da motilidade segmentar, adoptou-se o modelo de 16 segmentos,

segundo recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia em conjunto com a Associação Europeia de Ecocardiografia (Figura 12 – adaptação da referência²⁹⁴).^{294,472}

A cada doente foi realizado estudo com *Doppler* pulsado do trajecto do fluxo de entrada do sangue no ventrículo esquerdo, usando o plano apical de quatro câmaras. A amostra *Doppler* foi posicionada na câmara de entrada do ventrículo esquerdo, a nível do topo dos folhetos da válvula mitral, fazendo ângulo o mais raso possível com a trajectória do fluxo.

As medidas, tomadas no final da expiração,^{269,294,336,337,472} com o sujeito em decúbito lateral esquerdo, foram registadas em tira de papel termossensível e gravadas em suporte informático para análise e tratamento de dados *off-line*. Os valores expressos representam a média de pelo menos três ciclos cardíacos consecutivos. Os intervalos de referência foram adoptados da literatura,^{269,294,331,333,335-337} alguns contemplando valores diferentes de acordo com a idade.^{269,333} Não se optou por considerar como intervalos normais para cada parâmetro os correspondentes às medições encontradas nos indivíduos controlo ± 2 desvios padrão, tendo em conta a dimensão da amostra e o facto de se tratar de um escalão etário avançado, evitando assim o risco, ao aplicar esta metodologia, de encontrar valores consideravelmente anormais, tal como é sublinhado nas recomendações de 2005 relativamente à fracção de ejeção.²⁹⁴

O aparelho utilizado possuía *software* específico para determinação e cálculo da maior parte das variáveis estudadas; no entanto, por maior comodidade e rigor, tal foi realizado através do *software* de análise da *workstation*, o que implicou à partida resultados mais fidedignos.^{294,473-475}

Dentro da metodologia clássica, foram efectuadas medições de estrutura e função cardíacas, de acordo com as recomendações conjuntas das Sociedades Americana e Europeia de Ecocardiografia.^{269,294,337} **frequência cardíaca** (FC), parâmetro com conhecida influência na interpretação e valorização de dados ecocardiográficos e com intervalo considerado normal entre 60 e 100 ciclos/minuto; **diâmetro da aurícula esquerda** (DAE), usado habitualmente para estimar o valor da pressão auricular esquerda,^{473,474} (intervalos de referência: 2,7-3,8cm ♀ e 3,0-4,0cm ♂;^{294,476} valor aceitável se < 40 mm), e **índice de volume auricular esquerdo** (IAE – a dilatação da AE é considerada marcador importante de disfunção do VE e preditora de eventos futuros),^{473,474} com valor normal de $22 \pm 6 \text{ mL/m}^2$,^{294,476} **diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo** (DsVE), com valor de referência de $3,3 \pm 0,5 \text{ cm}$ ²⁹⁴ (aceitável se < 35mm); **diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo** (DdVE), com valor de referência de 3,9-5,3cm ♀ e 4,2-5,9cm ♂⁴⁷⁶ (em média < 55mm); **espessura do septo interventricular** (SIV), normal quando 0,6-0,9cm ♀ e 0,6-1,0cm ♂⁴⁷⁶ (aceitável se < 11mm); **espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo** (PPVE), com intervalo de referência: 0,6-0,9cm ♀ e 0,6-1,0cm ♂⁴⁷⁶ (aceitável se < 11mm). Determinou-se ainda a **fracção de encurtamento** (FEnVE) e a

fracção de ejeção (FEjVE) do VE. O primeiro índice reflecte a função sistólica global e usa dimensões lineares. Pode ser calculado usando quer o modo M quer o Eco 2D (Bidimensional). Corresponde à diferença entre a dimensão diastólica e sistólica endocárdica do ventrículo esquerdo sobre a própria dimensão diastólica, com limiar inferior variável de 27-45% ♀ e 25-43% ♂ ⁴⁷⁶ (em média 33±5%). O segundo índice permite o conhecimento da função sistólica ventricular esquerda global e representa a percentagem ou fracção do volume diastólico ventricular esquerdo que é ejectado durante a sístole, calculada por método biplano (regra de *Simpson* modificada); o valor médio considerado é habitualmente de 64±6,5% e convencionalmente aceite como dentro da normalidade se $\geq 55\%$.⁴⁷⁶ Tal como na maior parte dos estudos publicados, considerou-se função ventricular esquerda preservada se fracção de ejeção acima dos 50%, conforme consignado em *guidelines* actuais.^{152,475} Este parâmetro foi facultado automaticamente pelo *software* da *workstation*, após delineação manual do contorno do bordo endocárdico em sístole e em diástole, excluindo os músculos papilares; crê-se mais fidedigno que a fracção de encurtamento, pois esta última pode mascarar assimetrias na contractilidade do VE. O cálculo da **massa ventricular esquerda** (MVE) foi obtido directamente a partir do *software* da *workstation*, usando a metodologia *modo M anatómico*, com base na fórmula adoptada pela *American Society of Echocardiography (ASE Committee Recommendations)* e devidamente validada por estreita correlação com dados de necrópsia.²⁹⁴

$$MVE (g) = 0,8 \times \{1,04 [(DdVE + PPVEd + SIVd)^3 - (DdVE)^3]\} + 0,6$$

Os valores normais da MVE situam-se entre 67-162g para o sexo feminino e 88-224g para o sexo masculino.^{294,476} Do mesmo modo se obteve, através da referida aplicação informática, o valor da superfície corporal, a partir do peso e da altura de cada indivíduo, e a determinação do **índice de massa ventricular esquerda** (IMVE), o qual corresponde ao valor da MVE corrigido em função da superfície corporal, segundo a razão: $IMVE (g/m^2) = MVE (g) / Superfície\ corporal (m^2)$.

Considerou-se como limiar superior do normal para o IMVE o valor de 95g/m² para o sexo feminino e de 115g/m² para o sexo masculino, segundo as recomendações internacionais já anteriormente citadas.²⁹⁴ Tendo como base o texto do mesmo documento, de *Lang* e colaboradores,²⁹⁴ aplicou-se ainda a seguinte fórmula de cálculo da espessura relativa da parede ou *Relative Wall Thickness* (RWT):

$$RWT = (2 \times PPVEd) / DdVE$$

De acordo com a nomenclatura actualmente aceite, classifica-se a geometria do ventrículo esquerdo em quatro categorias principais: Normal ($IMVE \leq 95g \text{ ♀}$ ou $115g \text{ ♂} / m^2$ e $RWT \leq$

0,42); Remodelagem concêntrica ($IMVE \leq 95g \text{ ♀}$ ou $115g \text{ ♂} /m^2$ e $RWT > 0,42$); Hipertrofia concêntrica ($IMVE > 95g \text{ ♀}$ ou $115g \text{ ♂} /m^2$ e $RWT > 0,42$); Hipertrofia excêntrica ($IMVE > 95g \text{ ♀}$ ou $115g \text{ ♂} /m^2$ e $RWT \leq 0,42$).

A avaliação *Doppler* do fluxo da mitral permitiu a determinação da **velocidade máxima do fluxo precoce de enchimento do VE** (onda E), com intervalo de referência: $0,4-1,0m.s^{-1}$ (em média $0,6m.s^{-1}$), para o escalão etário estudado, da **velocidade máxima do fluxo tardio de enchimento do VE** (onda A), com intervalo de referência: $0,4-1,1m.s^{-1}$ (em média $0,7-0,8m.s^{-1}$) e **duração da onda A mitral**, (em média 150ms: 122-183ms,⁴⁷⁶ para idade igual ou superior a 65 anos). A partir destes dois parâmetros, estabeleceu-se a **razão E/A**, frequentemente utilizada em trabalhos que envolvem o estudo da função diastólica do VE. Segundo as Recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia de 2009, o valor de E/A considerado normal para idades superiores a sessenta anos ronda os $0,96 \pm 0,18$ (0,60 a 1,32), não devendo ultrapassar 1,94.^{269,333} Através da utilização do *Doppler* convencional, foram ainda avaliadas as seguintes variáveis: **o tempo de desaceleração da onda E** (TDE = $200 \pm 29ms$, ou seja, entre 142 e 258ms),²⁶⁹ **o tempo de relaxamento isovolumétrico** (TRI = $87 \pm 7ms$, ou seja, de 73 a 101ms),²⁶⁹ **o tempo de contracção isovolumétrica** (TCI = $39 \pm 9,6ms$)⁴⁷⁷ **o tempo de ejeção aórtica** [TEjAo = 286 (240-332)]ms.³²⁸ O cálculo do **índice de Tei** [segundo a fórmula: $Tei = (TCI + TRI) / TEjAo$] tem a capacidade de expressar a conjugação das funções sistólica e diastólica ventriculares, independentemente da frequência cardíaca e da pressão arterial, ou seja, traduz a função cardíaca global.^{336,339,340} É um parâmetro reprodutível, variando contudo com a idade. Correlaciona-se com dp/dt (índice da fase isovolumétrica da contractilidade do VE que representa o incremento de pressões no VE, validado em relação à hemodinâmica), com o pro-BNP e com a pressão telediastólica do VE.³³⁵ O intervalo de valores habitualmente considerado para este índice, relativamente ao VE, é de $0,39 \pm 0,05$, considerando-se, na prática, como normal, se $< 0,40$.³³⁶ Se $> 0,70$, consegue prever a gravidade e a mortalidade de um modo mais preciso que a fracção de ejeção.³³⁹

Em *Doppler* modo M-cor do fluxo da mitral, efectuou-se medição de **Vp** (velocidade de propagação mitro-apical do fluxo precoce de entrada do sangue no VE) cujo valor normal deverá ser $\geq 45-50cm.s^{-1}$, encontrando-se reduzido quando existe compromisso da função diastólica do VE, nomeadamente na presença de fracção de ejeção diminuída e dilatação desta câmara.^{269,331,335} No caso de fracção de ejeção e volumes do VE normais, mas elevação da pressão de enchimento ventricular, o valor de Vp poderá estar aumentado, sugerindo falsamente um relaxamento normal.^{269,335} Determinou-se, de seguida, a razão **E/Vp**, considerada índice de relaxamento do VE, correlacionada com gradientes de pressão intraventricular, nomeadamente com a pressão de enchimento do VE, com a pressão na AE e com a fracção de ejeção do VE.^{269,335} Embora nem sempre reprodutível, é, em grande parte, independente da carga e da

frequência cardíaca. O seu valor normal deverá ser inferior a 1,5 e, se superior a 2,5, poderá indicar com razoável precisão uma pressão capilar pulmonar (PCP) superior a 15 mmHg.^{269,335}

A análise do **fluxo venoso pulmonar** foi obtida com a amostra colocada na veia pulmonar superior direita, cerca de um centímetro abaixo do *ostium*, paralelamente ao fluxo de entrada na aurícula esquerda. As medições realizadas visaram a obtenção de: velocidade máxima da onda S (decorrente da sístole ventricular), velocidade máxima da onda D (correspondente ao enchimento precoce do ventrículo esquerdo), amplitude e duração da onda A_r pulmonar (relacionada com a sístole auricular, e com valor normal de 113 ± 30 ms, de 53 a 173ms, para indivíduos com idade superior a 60 anos).^{269,294,333} Em situação de normalidade, a razão S/D deverá ser igual ou superior à unidade (embora se verifiquem valores de $1,39 \pm 0,47$, entre 0,45 e 2,33, para além dos 60 anos de idade)²⁶⁹ e o resultado da diferença $A_r - A_m$ inferior a zero.

Algumas variáveis são predominantemente conotadas com a função sistólica, incluindo: fracção de ejeção, fracção de encurtamento, diâmetro telessistólico do VE, débito cardíaco, índice cardíaco, tempo de contracção isovolumétrica, tempo de ejeção aórtica, índice de Tei. Os restantes parâmetros relacionam-se sobretudo com a função diastólica, nomeadamente: velocidade máxima de A, velocidade máxima de E, E/A, TDE, TRI, onda D pulmonar e razão S/D, índice auricular esquerdo (IAE), velocidade máxima e duração das ondas A mitral (A_m) e A pulmonar (A_r) e ainda o diferencial *duração de A_r - duração de A_m* , sendo este valor independente da idade. Para definir melhor cada uma das situações, outros parâmetros complementares foram obtidos por *Doppler* tecidual e por técnica de *speckle tracking*, conforme será exposto adiante. No entanto, não existe real separação entre as duas fases do ciclo cardíaco, uma vez que ambas se encontram interligadas por mecanismos comuns e sequenciais. Função sistólica e função diastólica do VE poder-se-ão comprometer mutuamente, mais ou menos influenciadas pela FC, por características estruturais como o aumento da espessura da parede ou do septo do VE e conseqüente aumento da MVE, e ainda por outros parâmetros a ter em conta como, por exemplo, a torção do VE, pelo que a apreciação das suas variações beneficiará de uma abordagem conjunta. Também a pré- e a pós-carga influenciam a maior parte das medições obtidas,^{269,294,335,336,337} com excepção de Vp e da razão E/Vp.^{269,335} O índice de Tei poderá eventualmente variar com a pré-carga.^{339,340}

Como critérios de diagnóstico para definir disfunção sistólica ou diastólica com razoável acuidade, optou-se por aceitar a alteração de pelo menos dois dos parâmetros anteriormente descritos para cada uma das situações.²⁶⁹ No entanto, na maioria dos indivíduos com idade superior a 60 anos, mesmo na ausência de história ou indicadores de doença cardiovascular, o valor de E/A é habitualmente inferior a 1,0 e o TDE ultrapassa geralmente os 200ms, considerando-se portanto este padrão como "fisiológico" relativamente aos participantes no presente estudo.^{269,337,476}

- **Ecocardiograma *Doppler* tecidual**

Como complemento do *Doppler* clássico (pulsado espectral), a Imagem de *Doppler* Tecidual (*Tissue Doppler Image:TDI*) tem evoluído recentemente como nova metodologia de avaliação cardíaca, no que respeita à função sistólica, função diastólica e perfil hemodinâmico de enchimento do VE.³⁴¹⁻³⁴⁷

Para o presente trabalho, foram avaliadas por TDI as velocidades máximas de deslocação longitudinal do anel mitral durante a contracção ventricular (onda s'), a diástole precoce (onda e') e a diástole tardia (onda a'), em dois níveis: septo (SIV) e parede lateral (PLVE). Apresentam-se os resultados de s' , e' , a' e do quociente E/e' (relativamente à velocidade máxima da onda E do fluxo transmitral) respectivos, tomando como referência os valores citados na literatura.^{269,343} O resultado da razão e'/a' não parece acrescentar mais-valia ao resultado da razão E/A .^{269,331,333,337,343,476}

- **Diagnóstico e grau de disfunção diastólica**

Para diagnóstico diferencial e classificação do tipo de **disfunção diastólica** recorreu-se portanto a técnica de imagem por *Doppler* tecidual, conforme recomendações da Associação Europeia de Ecocardiografia e da Sociedade Americana de Ecocardiografia, exaradas em documento conjunto (2009), visando já algumas particularidades para o escalão etário estudado.²⁶⁹ De acordo com *Nagueh* e col., como já se referiu, a verificação de uma relação $E/A < 1$ e de um TDE > 200 ms é frequente em indivíduos com idade acima dos 60 anos pelo que, "na ausência de outros indicadores de doença cardiovascular, deve ser considerada como normal para a idade".²⁶⁹ Assim sendo, assumiu-se o diagnóstico de disfunção diastólica face à presença de pelo menos dois parâmetros alterados para além dos anteriores, nomeadamente: e' septal $< 8\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$, e' lateral $< 10\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$, IAE $\geq 34\text{ml}/\text{m}^2$, $V_p < 45\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$, E/e' média > 8 , $E/V_p \geq 2,5$. Foi designada de estadio preliminar ou incipiente de disfunção diastólica toda a situação em que apenas outra destas grandezas se apresentou alterada para além do prolongamento de TDE e da diminuição de E/A .

Quanto à gravidade, baseou-se a classificação dos casos de disfunção diastólica (Figura 13) nos seguintes critérios:^{269,270} disfunção diastólica ligeira ou de **Grau I** (perturbação do relaxamento ventricular) quando o valor de E/e' (septal e lateral) ≤ 8 , e' anular $< 8\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$, TRI ≥ 100 ms, $A_r < 35\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$, $V_p < 45\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ ou $S/D \geq 1$, além das alterações de $E/A (< 0,8)$ e de TDE (> 200 ms) atribuíveis à idade; disfunção diastólica moderada ou de **Grau II** (padrão pseudonormal de enchimento) quando $E/A = 0,8$ a $1,5$, diminuindo $\geq 50\%$ com a manobra de Valsalva, TDE = 160 a 200 ms, E/e' (média) = 9 a 12 , e' anular $< 8\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$, velocidade de $A_r \geq 35\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$, $A_r - A_m \geq 30$ ms, TRI = 60 a 100 ms, $V_p < 45\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ ou $S/D < 1$; disfunção diastólica severa ou de **Grau III** (padrão restritivo do enchimento ventricular) quando $E/A \geq 2$,

diminuindo $\geq 50\%$ com a manobra de Valsalva, TDE < 160 ms, E/e' (média) ≥ 13 (ou E/e' septal ≥ 15 e E/e' lateral ≥ 12), TRI < 60 ms, Vp $< 45\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$, Ar $\geq 25\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$, Ar - A_m $\geq 30\text{ms}$ ou S/D < 1 . Este último padrão surge como preditor de risco de mortalidade cerca de quatro vezes superior ao padrão normal, embora seja frequente em idosos. A presença de ≥ 2 medições anormais aumenta a confiança nas conclusões.^{269,295}

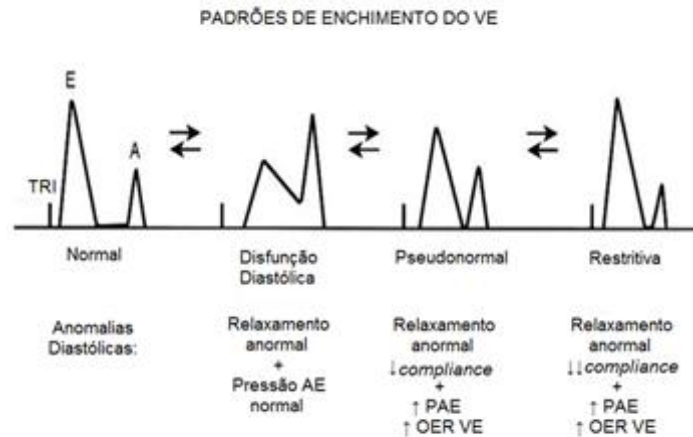


Figura 13. Padrões de enchimento normais e anormais e respectivas anomalias diastólicas do VE. O grau de gravidade aumenta da esquerda para a direita. As setas indicam a sua natureza dinâmica em resposta à sua capacidade de enchimento e outras variáveis. TRI, tempo de relaxamento isovolumétrico; AE, aurícula esquerda; PAE, pressão da AE; OER, onda de enchimento rápido do VE no início da diástole.

- **Análise segmentar da função sistólica e diastólica do VE**

Para análise segmentar da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, recorreu-se a tecnologia *speckle tracking*, tendo sido avaliados o *strain* e o *strain rate* em seis segmentos do VE, a três níveis: basal, médio e apical, seguindo um modelo de 16 segmentos.²⁹⁴ Aplicaram-se os três planos convencionais: Apical de 2 câmaras com visualização da Aorta (2C+Ao), Apical de 2 câmaras (A2C) e Apical de 4 câmaras (A4C). A entidade designada por *strain* traduz a deformabilidade do segmento visado em relação à sua dimensão inicial e é expressa apenas em percentagem (%). Considerou-se normal para valores entre 14% e 24%, em média $\geq 18\%$ com desvio de 2-3% (resultado $< 12\%$ foi tido como definitivamente anormal), dependendo do segmento analisado, da idade e das condições hemodinâmicas.^{295,478,479} A velocidade unitária dessa deslocação (*strain rate*) representa-se em 1/seg ou $1\cdot\text{s}^{-1}$ e é aceite como normal, em termos absolutos, dentro do intervalo de 1,00 a $1,55\cdot\text{s}^{-1}$.^{295,478,479} A determinação do pico de *strain* ou percentagem máxima de deformação de determinada área da parede do VE durante a sístole foi efectuada *off-line*, bem como a análise dos picos de *strain rate* longitudinal sistólico e diastólico. Quer os valores de *strain* (S) quer de *strain rate* (SR) longitudinal sistólico diminuem

com a idade, atenuando-se a tendência para valores superiores no género feminino a partir dos 60 anos. (S: $-15,9 \pm 2,4\%$ ♀ e $-15,4 \pm 2,4\%$ ♂; SR: $-0,97 \pm 0,14$ ♀ e $-0,97 \pm 0,14$ ♂).⁴⁷⁹

Nalguns trabalhos, a razão *E/Strain rate global* parece ser melhor que *E/e'* para avaliar a pressão telediastólica do VE mas apenas em casos de disfunção regional conhecida com fracção de ejeção do VE preservada, em que se pressupõe avaliação de velocidades segmentares, não se aplicando assim, à partida, às condições inicialmente previstas no actual estudo, pois esta situação, quando presente, constituiu critério de exclusão.²⁶⁹

• **Análise da torção**

O **ângulo de torção** ou *twist* (enrolamento), resultado da contracção das fibras miocárdicas helicoidais do VE, foi calculado com base na avaliação da rotação do ápex (RotVE ápex) e da rotação da base (RotVE base), com cálculo subsequente da igualdade: ângulo de torção ou *twist* (°) = rotação do ápex – rotação da base,²⁹⁵ correspondendo os dados colhidos ao valor máximo de amplitude de rotação simultânea da base e do ápex no momento de encerramento da válvula aórtica.

Para o cálculo da **torção** propriamente dita (TorVE), foi finalmente aferida a magnitude de torção para a dimensão do VE, após determinação do pico máximo de rotação da base e do pico máximo de rotação do ápex, não obrigatoriamente simultâneos, aplicando-se a seguinte fórmula:²⁹⁵

$$\text{TorVE (}^\circ/\text{cm)} = (\text{RotVE } \acute{\text{a}}\text{pex} - \text{RotVE base}) / \text{Eixo longitudinal diastólico do VE}$$

O ângulo máximo de torção aumenta na idade avançada, por descréscimo gradual da função endocárdica, condicionando assim menor oposição à rotação apical do VE, pelo que o intervalo de valores normais se situa habitualmente em $10,8 \pm 4,9^\circ$, para indivíduos com idade acima dos 60 anos.²⁹⁵

i. Plano do estudo clínico

A colheita dos dados foi obtida de acordo com o plano que a seguir se descreve.

DIA 1:

- **Período da manhã:**
 - ✓ Colheita de sangue após jejum de 8 a 12 horas (na veia cubital anterior) e de amostra de urina, seguida de pesagem do indivíduo;
 - ✓ Refeição: "pequeno-almoço" semelhante ao habitual, tomado em 15 minutos aproximadamente;

- ✓ História clínica com anamnese e exame físico;
- ✓ Colheita de sangue 120 minutos após o início do pequeno-almoço para determinação de glicemia pós-prandial;
- ✓ Adaptação de aparelho de Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA).

DIA 2:

- **Período da manhã:**

- ✓ Remoção do aparelho de MAPA para leitura dos registos efectuados.

- **Período da tarde:**

- ✓ Realização de Electrocardiograma convencional de 12 derivações, seguido de Ecocardiograma *modo M* e *Bidimensional*, *Doppler* cardíaco espectral (incluindo codificação a cores) e tecidual, em repouso. A informação recolhida foi armazenada em *EchoPAC PC* para processamento e análise posterior (*off-line*), nomeadamente para aplicação de tecnologia *speckle tracking*.

Os dados colhidos tiveram como finalidade o conhecimento dos seguintes aspectos nos idosos avaliados:

- **Grau de controle glucídico e lipídico e níveis séricos de elastase**
- **Qualidade da estrutura e função ventricular**

c) Tratamento e análise de dados

O registo de dados foi efectuado em programa *Microsoft® Excel 2007*, em computador "IBM". O seu tratamento estatístico, obtido através do programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Versão 13.0)*, foi realizado por técnico superior habilitado para o efeito e compreendeu fundamentalmente:

- Análise descritiva dos dados, expressos em termos de valor médio e respectivo desvio padrão, para cada variável. Sempre que necessário, para a análise descritiva da frequência de alguns dados, foram apresentados resultados percentuais;
- Teste de Independência do *Qui-quadrado* para comparação entre variáveis qualitativas;
- Análise das diferenças entre variáveis quantitativas de dois grupos, aplicando o teste-*t de Student* para amostras independentes;

- Análise das correlações entre variáveis metabólicas e parâmetros cardíacos avaliados, com determinação do coeficiente de correlação de *Pearson*.

Foram considerados como níveis de significância estatística os seguintes, de acordo com o valor de p : $p < 0,05$ (*significativo*); $p < 0,01$ (*muito significativo*); $p < 0,001$ (*altamente significativo*).

4.2 Resultados

O presente trabalho contou com os dados resultantes da avaliação clínica, bioquímica e ecocardiográfica dos indivíduos de cada um dos grupos seleccionados ($n = 33$ no grupo diabético e $n = 34$ no grupo não-diabético), para além de breve contextualização socioeconómica e cultural (habilitações literárias e profissão)

4.2.1 Caracterização da amostra

As características gerais de ambos os grupos estão expostas na Tabela XVIII.

Tabela XVIII. Caracterização da amostra

| CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA | CONTROLOS ($n = 34$) | DIABÉTICOS ($n = 33$) | p |
|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------|-------|
| Idade (anos) | 74,5 ± 6,5 | 72,6 ± 6,6 | NS |
| Sexo (M/F) n/ (%) | 10 (29,4)/24 (70,6) | 15 (45,5)/ 18 (54,5) | NS |
| Estado civil (S/C/V) n/ (%) | 4 (11,8)/ 17 (50)/ 13 (38,2) | 0 (0)/ 26 (78,8)/ 7 (21,2) | NS |
| Escolaridade básica n/ (%) | 27 (79,4) | 31 (93,9) | NS |
| Sector profissional 1º e 2º n/ (%) | 25 (73,5) | 24 (72,7) | NS |
| Dieta n/ (%) | 7 (20,6) | 5 (15,2) | NS |
| Exercício físico n/ (%) | 33 (97,1) | 31 (93,9%) | NS |
| Hábitos tabágicos n/ (cg/d) | 1 (5cg/d) | 0 | NS |
| FC (batimentos/min) | 68,9 ± 10,8 | 72,3 ± 10,7 | NS |
| PAS (mmHg) | 146,4 ± 16,5 | 152,6 ± 18,4 | NS |
| PAD (mmHg) | 75,1 ± 7,8 | 76,0 ± 11,1 | NS |
| IMC | 29,2 ± 3,6 | 29,0 ± 4,3 | NS |
| Superfície corporal (m ²) | 1,71 ± 0,19 | 1,79 ± 0,18 | NS |
| PC (cm) | 97,5 ± 9,6 | 103,2 ± 10,6 | 0,025 |
| PC/PA | 0,96 ± 0,08 | 0,99 ± 0,05 | 0,040 |

Teste Qui-quadrado entre variáveis qualitativas e Teste T-Student entre variáveis quantitativas com valor de p significativo quando $< 0,05$; M, maculino/ F, feminino; n, número de indivíduos; (%) percentagem do total em cada grupo; S, solteiro/ C, casado/ V, viúvo; IMC, índice de massa corporal; PC, perímetro da cintura/ PA, perímetro da anca; cg/d, nº de cigarros/dia; NS, não significativo

Pode-se constatar que os dois grupos são relativamente homogéneos em termos de características sociodemográficas, incluindo a distribuição por idade, género, estado civil, escolaridade, sector profissional, hábitos alimentares e actividade física (poucos cumpriam dieta mas a maioria praticava actividade física moderada, cerca de 20 minutos pelo menos 3 vezes por semana). No geral, tratava-se sobretudo de indivíduos casados (78,8% dos diabéticos e 50% dos controlos), sendo minoritária a percentagem de solteiros ou viúvos, embora este número fosse ligeiramente maior nos controlos. Globalmente, todos viviam em habitação individual, quer estivessem sós, com os respectivos cônjuges e/ou restantes familiares, e eram autónomos.

Relativamente ao consumo de tabaco, três homens de cada grupo tinham sido fumadores, mas com suspensão dos hábitos tabágicos há mais de vinte anos; no grupo controlo, havia apenas um fumador activo, de 5 cigarros/dia, e, no grupo diabético, um ex-fumador de 10 cigarros/dia, até cerca de nove meses antes de se iniciar o presente estudo; as mulheres nunca tinham fumado. A ingestão de bebidas alcoólicas não excedia, para cada indivíduo, os 30g de álcool/dia, no sexo masculino, ou os 20g de álcool/dia, no sexo feminino, em qualquer dos grupos.

Apesar de ser frequente a pluripatologia nos indivíduos idosos, os critérios de exclusão do presente estudo limitaram de um modo geral as comorbilidades, sendo de assinalar, no entanto, a presença mais ou menos comum de reumatismo degenerativo (24 diabéticos e 28 não-diabéticos), cataratas (6 diabéticos e apenas 1 dos não-diabéticos), dilatações varicosas dos membros inferiores (em 4 diabéticos e 9 controlos) e depressão/ansiedade (6 indivíduos em cada um dos grupos).

No grupo de diabéticos, a duração de doença oscilava entre 1 e 33 anos, numa média de $14,79 \pm 8,31$ anos de evolução (com *mediana* = *moda* = 14 anos). O diagnóstico teria sido feito maioritariamente através de análises de rotina (87,9% dos casos) pedidas pelos respectivos médicos de medicina geral e familiar; apenas três situações se tinham apresentado inicialmente com sintomatologia sugestiva e um único caso na sequência de doença aguda. Para dois doentes, não havia qualquer medicação anti-hiperglicémica prescrita. Os restantes tomavam isoladamente ou em associação *Metformina* ($n=25$) e/ou *Sulfonilureia* ($n=20$) e/ou *Incretina* ($n=6$) e/ou *Acarbose* ($n=5$) e/ou *Glitazona* ($n=4$).

Tendo ainda em conta os antecedentes pessoais referidos na história clínica, entre os classicamente considerados factores de risco cardiovascular (FRCV), nomeadamente fazendo parte da síndrome plurimetabólica, encontraram-se resultados quase sobreponíveis para o grupo diabético e não-diabético (obesidade em 42,4% dos casos com diabetes *versus* 50,0% dos casos-controlo, para a dislipidemia 57,6% *versus* 52,9% e para a HTA 75,8% *versus* 61,8%, respectivamente) (Gráfico 9). Apesar de se constatar número inferior de indivíduos com antecedentes de obesidade no grupo com diabetes, detectou-se número semelhante de casos de dislipidemia e era neste grupo que existiam mais doentes com história de hipertensão.

De um modo geral, os intervenientes no estudo reproduziam o uso de polifarmácia habitual neste grupo etário, salientando-se no seu *portfólio* medicamentoso os anti-inflamatórios não-esteróides e os antiagregantes plaquetares (estes em 16 diabéticos e 7 não-diabéticos), acompanhados pelos inibidores da bomba de prótons e de medicação anti-hipertensora. A maior parte consumia habitualmente hipolipemiantes (verificou-se uso de estatinas em 17 diabéticos e 12 não-diabéticos), embora nem todos os indivíduos com dislipidemia estivessem medicados. Nos homens, era também frequente o uso de medicamentos para a hipertrofia benigna da próstata.

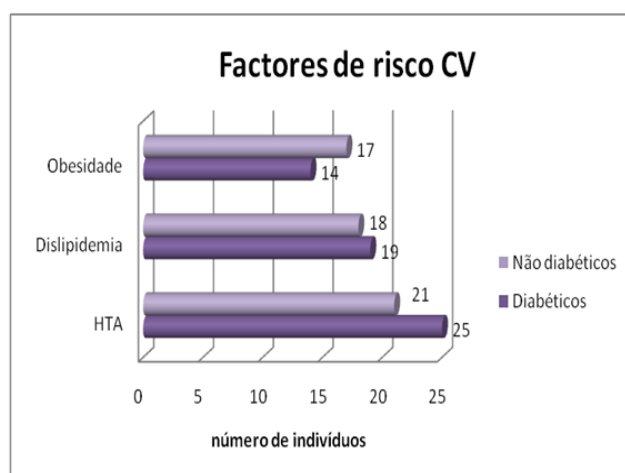
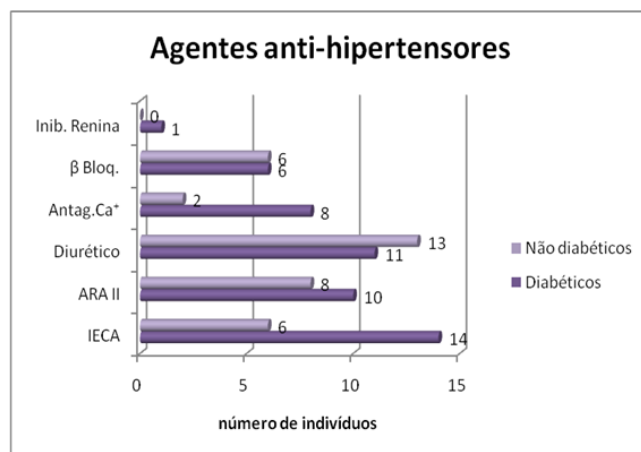


Gráfico 9. Antecedentes pessoais de risco cardiovascular (CV) em indivíduos diabéticos e não diabéticos



Inib. Renina, Inibidor da Renina; β bloq., β bloqueador; Antag. Ca⁺, Antagonista do Ca⁺; ARA II, Antagonista do Receptor da Angiotensina II; IECA, Inibidor do Enzima de Conversão da Angiotensina

Gráfico 10. Agentes anti-hipertensores em uso previamente ao estudo

A diferença na medicação anti-hipertensora praticada entre os dois grupos residiu num número substancialmente maior de doentes medicados no grupo diabético, abrangendo aqui todos os 25 hipertensos conhecidos, com recurso mais frequente aos antagonistas dos canais de cálcio (dihidropiridínicos de 3.^a geração, destituídos de efeito cronotrópico e/ou inotrópico) e aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), comparativamente com os não-diabéticos; destes, apenas 19 dos 21 hipertensos tomavam terapêutica anti-hipertensora (Gráfico 10).

Como seria de esperar, a medicação com agentes anti-hiperglicémicos orais ocorria apenas no grupo de idosos com diagnóstico de diabetes. Não estava em curso qualquer medicação dirigida à obesidade.

Do exposto se infere que a quantidade de medicamentos dos idosos diabéticos (em média $6,18 \pm 0,71$ e com uma *moda* de 6 medicamentos diários) ultrapassava a dos não-diabéticos (em média $3,74 \pm 2,31$ drogas diárias, e com *moda* de 5) havendo mesmo dois indivíduos deste grupo que não tomavam qualquer medicação crónica.

A referência a cansaço para grandes esforços foi encontrada em 8 diabéticos *versus* 3 indivíduos-controlo. A auscultação cardíaca mostrou, em ambos os grupos, variações semelhantes, frequentemente em associação, detectadas em 22 não-diabéticos e 26 diabéticos, tais como: presença de 4º tom, reforço do 2º tom, sopro de ejeção aórtica ou de regurgitação mitral (grau I-II/VI) e extrassístolia rara, sendo absolutamente normal nos restantes indivíduos. A auscultação pulmonar em nenhum dos casos apresentou alterações. Os edemas, localizados apenas aos membros inferiores, ocorriam em 9 diabéticos e 8 controlos e eram muito discretos, comprovadamente resultantes de insuficiência venosa crónica e/ou iatrogenia.

Tal como exposto na tabela XVIII, a frequência cardíaca (FC), a pressão arterial diastólica (PAD) e sobretudo a pressão arterial sistólica (PAS) apresentaram-se ligeiramente superiores no grupo com diabetes, mas a diferença não chegou a atingir significado estatístico. Neste grupo, o valor médio da FC ultrapassou os 70 batimentos/minuto, mantendo-se discretamente inferior no grupo controlo. A PAS média foi superior a 140mmHg e a PAD inferior a 80mmHg, em ambos os grupos, o que configurou uma pressão de pulso aumentada, acima dos 60mmHg, sendo em média $70,97 \pm 18,38$ mmHg no grupo controlo e $76,55 \pm 7,07$ mmHg nos idosos com diabetes.

O grupo controlo apresentou discreta inferioridade no valor médio de superfície corporal, embora o IMC médio tivesse sido igualmente elevado em ambos os grupos, rondando o valor de 29 e, portanto, incluindo-se ainda na categoria de excesso ponderal mas prestes a atingir a obesidade grau I. Contudo, apenas foi estatisticamente significativa a diferença a nível do perímetro da cintura (PC) e da relação perímetro da cintura/perímetro da anca (PC/PA) ou índice cintura/anca (ICA), com valor médio claramente mais elevado no grupo diabético. Neste último, 17 mulheres e somente 9 homens possuíam valor de perímetro de cintura acima do limite superior considerado aceitável (respectivamente ≥ 102 cm e ≥ 88 cm), do mesmo modo que, no grupo controlo, 21 mulheres e unicamente 3 homens apresentavam obesidade abdominal. Tendo em conta a determinação do ICA, este ultrapassou o limite superior do normal em quase todos os diabéticos (excepto 4 indivíduos do sexo masculino) e não-diabéticos (exceptuando 2 homens e 1 mulher), o que demonstrou o predomínio de uma distribuição centrípeta dos depósitos adiposos em ambos os grupos de idosos estudados, mas sobretudo para o sexo feminino.

4.2.2 Parâmetros bioquímicos

Dos parâmetros metabólicos estudados, salientam-se aqueles que se relacionam com o controlo glucometabólico e lipídico (Tabela XIX), o doseamento de níveis séricos de proteína C

reactiva (PCR), de peptídeo natriurético tipo B (BNP) e de elastase, bem como a avaliação da microalbuminúria (Tabela XX).

Tabela XIX. Parâmetros metabólicos em diabéticos e não-diabéticos

| PARÂMETROS METABÓLICOS | CONTROLOS (n = 34) | DIABÉTICOS (n = 33) | p |
|----------------------------------|-----------------------|------------------------|---------|
| Glicemia jejum (mg/dl) | 98,65 ± 6,84 | 161,88 ± 54,92 | < 0,001 |
| Glicemia 2 horas após PA (mg/dl) | 113,79 ± 13,31 | 193,18 ± 71,23 | < 0,001 |
| Hb A _{1c} (%) | 5,66 ± 0,31 | 7,33 ± 1,15 | < 0,001 |
| Fructosamina (µmol/L) | 273,71 ± 21,60 | 321,09 ± 59,02 | < 0,001 |
| Colesterolemia total (mg/dl) | 218,76 ± 29,48 | 194,03 ± 38,93 | 0,005 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 58,35 ± 13,00 | 55,79 ± 13,13 | NS |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 121,0 ± 21,44 | 104,18 ± 35,29 | 0,021 |
| Colesterol não-HDL (mg/dl) | 160,41 ± 27,19 | 138,24 ± 38,91 | 0,009 |
| Trigliceridemia (mg/dl) | 112,71 ± 42,13 | 148,52 ± 139,68 | NS |
| Uricemia (mg/dl) | 4,44 ± 1,52 | 4,45 ± 1,51 | NS |
| Magnesiemia (mg/dl) | 2,07 ± 0,24 | 1,89 ± 0,30 | 0,007 |

Teste *T-Student* entre variáveis quantitativas, com valor de *p* significativo quando < 0,05; n, número de indivíduos; PA, pequeno almoço; NS, não significativo

Relativamente aos parâmetros glucometabólicos estudados (glicemia em jejum e duas horas após refeição, hemoglobina glicosilada A_{1c} e fructosamina), a sua alteração foi manifesta nos doentes diabéticos. Tal como esperado, o nível de hemoglobina glicosilada era elevado, embora a média se situasse dentro de limiares aceitáveis (A_{1c} de 7,33 ± 1,15%, no grupo diabético, *versus* 5,66±0,31%, no grupo controlo). Neste grupo, a hemoglobina A_{1c} oscilou entre 5,2% e 6,2%, situando-se, em 12 dos elementos, na faixa entre 5,7% e 6,4%, exibindo já risco elevado de evolução para DMT2. Contudo, somente 11 indivíduos mostraram glicemia em jejum acima de 100mg/dl e sem nunca ultrapassar os 113mg/dl. Quanto aos valores de glicemia pós-prandial, apenas num dos casos se excedeu, mas de perto, os 140mg/dl. O valor de fructosamina superou o limite de 285µmol/L em 10 indivíduos não-diabéticos. A hipercolesterolemia (níveis de colesterol total e LDL) revelou-se significativamente mais marcada no grupo não-diabético, mas fazendo-se acompanhar de um colesterol HDL discretamente mais elevado. O colesterol não-HDL apresentou valor médio superior a 130mg/dl em ambos os grupos e significativamente superior no grupo controlo. A trigliceridemia média foi inferior a 150mg/dl em ambos os grupos mas mais elevada e com maior dispersão de valores no grupo com DMT2, traduzida por um amplo desvio padrão. Os valores médios de magnesiemia foram significativamente inferiores no grupo com diabetes mas sem se registarem desvios à normalidade. Quando à uricemia, a média foi sobreponível ambos os grupos, sendo de registar que apenas 6 indivíduos controlo e 4 indivíduos diabéticos apresentaram valores superiores a 6,0mg/dl.

De acordo com a definição de síndrome plurimetabólica (SPM) mencionada na secção Material e Métodos, 7 indivíduos do grupo controlo (20,6%) preenchiam pelo menos três critérios (em cinco) necessários para o diagnóstico, enquanto a mesma situação foi identificada em 23 (69,7%) dos elementos do grupo com diabetes. Em qualquer dos casos, o sexo feminino foi

preferencialmente afectado, respectivamente na proporção de 6:1 (grupo controlo) e em cerca de 2:1 (grupo diabético). No máximo, apenas coexistiram quatro dos cinco critérios considerados para definição de SPM.

No que se refere aos parâmetros de afectação cardiovascular (Tabela XX), salientam-se os resultados da microalbuminúria, os níveis séricos de BNP, de elastase e de PCR. Este último foi superior a 0,2 mg/dl em ambos os grupos – mas inferior ao limiar superior de normalidade do método laboratorial utilizado – e muito discretamente superior no grupo controlo, sem diferença significativa entre os dois grupos estudados. O valor médio de elastase e de BNP foi também superior no grupo controlo, embora sem significado estatístico. Deve-se sublinhar que se encontrou um número maior de indivíduos no grupo controlo com valor de BNP \geq 100pg/ml (n=10) face ao grupo com DMT2 (apenas n=6), sendo a mediana, para os valores globais de cada grupo, respectivamente 75,15pg/ml e 55,40pg/ml, bem acima do limiar de 35pg/ml.

Tabela XX. Parâmetros inflamatórios e de lesão cardiovascular em diabéticos *versus* controlos

| PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E DE LESÃO CARDIOVASCULAR | CONTROLOS (n = 34) | DIABÉTICOS (n = 33) | P |
|--|--------------------|---------------------|----|
| NO SANGUE PERIFÉRICO: | | | |
| PCR (mg/dl) | 0,44 \pm 0,63 | 0,32 \pm 0,33 | NS |
| Elastases (ng/ml) | 70,79 \pm 73,81 | 56,61 \pm 84,19 | NS |
| BNP (pg/ml) | 82,84 \pm 65,89 | 72,55 \pm 85,18 | NS |
| NA URINA: | | | |
| Microalbuminúria (mg/L) | 26,6 \pm 84,34 | 21,80 \pm 33,31 | NS |

Teste *T-Student* entre variáveis quantitativas com valor de *p* significativo quando $< 0,05$; n, número de indivíduos; PCR, Proteína C Reactiva; BNP, Peptídeo Natriurético tipo B; NS, não significativo

O doseamento sérico de *elastase*, para além de ter evidenciado valor médio superior no grupo controlo (70,79 \pm 73,81ng/ml), apresentou *moda* (27,47ng/ml) e *mediana* (43,76ng/ml) também superiores às do grupo com DMT2 (*média*: 56,61 \pm 85,18ng/ml, *moda*: 21,88ng/ml e *mediana*: 34,61ng/ml). Em ambos os grupos, verificou-se grande variabilidade interindividual, demonstrada por amplo desvio padrão, embora a repetição do teste no mesmo indivíduo, antes do início do presente estudo e em diferentes momentos, tenha evidenciado resultados relativamente constantes (variação \leq 10%).

Com respeito à microalbuminúria, encontrou-se valor médio um pouco acima do limiar superior do normal, ou seja 20mg/L, em ambos os grupos, embora discretamente mais elevado e com maior desvio padrão no grupo controlo (26,6 \pm 84,34mg/L) *versus* grupo com diabetes (21,80 \pm 33,31mg/L). Contudo, apenas 9 indivíduos diabéticos e 7 não-diabéticos apresentaram microalbuminúria $>$ 20mg/L no dia da colheita, tendo-se revelado normais as duas pesquisas trimestrais anteriores, ao longo dos seis meses que antecederam a sua inclusão no estudo. Em nenhum dos casos se encontrou elevação dos valores séricos de ureia e creatinina.

4.2.3 Monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA)

Relativamente aos resultados da monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA), obtiveram-se resultados adequados de leitura referentes aos 34 indivíduos controlo e apenas a 28 indivíduos diabéticos, uma vez que nem todos os participantes deste grupo conseguiram colaborar satisfatoriamente na execução do exame. No conjunto de MAPAs realizado, a percentagem de sucesso de medições foi sempre superior a 85%.

Tabela XXI. Valores de monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) em diabéticos *versus* controlos

| MAPA | | CONTROLOS (n=34) | DIABÉTICOS (n=28) | p | |
|---|-----------------|---------------------|----------------------|---------------|-------|
| VALOR MÉDIO (24h) (mmHg) | PAS | 132,41 ± 12,60 | 139,29 ± 13,04 | 0,040 | |
| | PAD | 72,26 ± 7,52 | 71,21 ± 7,19 | NS | |
| | (pulsações/min) | Pulso | 65,29 ± 9,17 | 69,43 ± 8,29 | NS |
| VALOR MÉDIO DIURNO (mmHg) | PAS | 137,12 ± 13,47 | 141,14 ± 12,91 | NS | |
| | PAD | 77,12 ± 7,94 | 74,25 ± 8,01 | NS | |
| | (pulsações/min) | Pulso | 69,85 ± 11,25 | 73,25 ± 10,07 | NS |
| VALOR MÉDIO NOCTURNO (mmHg) | PAS | 125,44 ± 13,99 | 136,89 ± 17,31 | 0,005 | |
| | PAD | 65,26 ± 8,80 | 67,68 ± 8,96 | NS | |
| | (pulsações/min) | Pulso | 58,94 ± 8,56 | 65,36 ± 8,77 | 0,005 |
| VARIACÃO MÉDIA NOCTURNA (%) | PAS | 8,32 ± 7,82 | 2,82 ± 9,70 | 0,016 | |
| | PAD | 15,15 ± 10,78 | 8,39 ± 11,43 | 0,020 | |
| Com valores elevados de PA (% indivíduos) | | 55,9 | 71,4 | NS | |
| "Non-dippers" e "risers" (% indivíduos) | | 29,4 | 53,6 | NS | |

Teste *T-Student* entre variáveis quantitativas e Teste Qui-Quadrado para variáveis qualitativas; valor de *p* significativo quando <0,05 PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; n, número de indivíduos; NS, não significativo

Como se verifica pelo exposto na Tabela XXI, existiram diferenças significativas entre diabéticos e não-diabéticos, apresentando os primeiros valores médios de PAS nocturna e ao longo das 24 horas substancialmente mais elevados. A frequência do pulso foi sempre superior no grupo diabético, em qualquer etapa do dia a considerar, mas adquiriu significado estatístico apenas durante o período da noite.

Considerou-se "dipper" todo o indivíduo em que os valores médios de PA durante o período nocturno de sono apresentaram descida $\geq 10\%$ relativamente aos valores médios diurnos, em estado de vigília. Em ambos os grupos, a média da variação nocturna para a PAS não ultrapassou os 10%. No entanto, encontrou-se um número maior de "non-dippers" ou mesmo "risers" (com elevação da PA média durante a noite) nos doentes diabéticos, muito embora o recurso a terapêutica anti-hipertensora fosse até mais frequente neste grupo.

Apesar de existir no grupo de diabéticos maior número de hipertensos e de hipertensos não controlados do que no grupo de não-diabéticos, a diferença nas proporções não atingiu significado estatístico ($p=0,207$); o mesmo sucedeu com a percentagem de ocorrência de perfis

"*non-dipper*" e "*riser*" entre os dois grupos estudados ($p=0,054$). Em nenhum caso foi detectada a situação de "*over-dipping*". Contudo, sublinha-se que a taxa de variação média nocturna, quer para a PAS quer para a PAD, foi significativamente inferior no grupo de indivíduos diabéticos e, em ambos os grupos, mais acentuada para os valores diastólicos.

4.2.4 Comportamento cardíaco

Para a caracterização do comportamento cardíaco, apresentam-se os resultados em três blocos principais, de acordo com a técnica utilizada para recolha de imagem: a) Ecocardiograma com *Doppler* espectral convencional e modo-M com cor; b) Ecocardiograma com imagem de *Doppler* tecidual (DTI); c) Estudo ecocardiográfico, por *speckle tracking*, de *strain*, *strain rate* e torção do VE.

Tanto o ECG como o Ecocardiograma de base não mostraram alterações significativas, nomeadamente alterações de ritmo, isquemia ou alterações da motilidade segmentar do VE. A fracção de ejeção foi sempre superior a 50%.

a) Ecocardiograma com *Doppler* convencional espectral e modo-M com codificação a cor

Como se pode visualizar na Tabela XXII, a frequência cardíaca foi significativamente superior no grupo de idosos diabéticos no momento do exame, aproximando-se, em média, dos 70 ciclos por minuto.

Os valores da espessura do SIV e da PPVE mostraram-se significativamente aumentados no grupo diabético e, conseqüentemente, também o valor de MVE, uma vez que os diâmetros do VE pouco diferiam. Apenas em 38,2% dos controlos se obteve $IMVE \leq 95 \text{ g/m}^2$ (sexo feminino) e $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (sexo masculino), enquanto ainda menos diabéticos de ambos os sexos (apenas 12,1%) apresentavam valor dentro da normalidade para o mesmo índice.

Com intenção de caracterizar a geometria do VE em controlos e diabéticos, construiu-se o esquema representado na Figura 14, seguindo a metodologia indicada em Material e Métodos. Os indivíduos diabéticos tinham frequentemente hipertrofia, sobretudo de distribuição concêntrica, enquanto os idosos não-diabéticos, quando apresentavam hipertrofia, esta era fundamentalmente do tipo excêntrico.

Os diâmetros sistólico e diastólico do VE (DsVE e DdVE), bem como os respectivos volumes (VolsVE e VoldVE), mostraram-se semelhantes entre os dois grupos e dentro do intervalo considerado normal, assim como os resultados do débito cardíaco e do índice cardíaco do VE (ICVE). A fracção de encurtamento foi normal e sobreponível em ambos os grupos, enquanto a fracção de ejeção, calculada segundo o método biplano de *Simpson* modificado, apresentou um valor médio significativamente inferior para o grupo de idosos diabéticos

(56,06±4,39%) relativamente aos controlos (58,38±4,42%). Efectivamente, não se encontrou correlação entre os dois parâmetros (FEjVE e FEnVE) em qualquer dos grupos, mas apenas no total de indivíduos ($r=0,296$; $p=0,015$).

Tabela XXII. Ecocardiograma com *Doppler* espectral e modo-M com cor

| ECOCARDIOGRAMA MODO M E 2D | GRUPO CONTROLO | GRUPO DMT2 | P |
|---|----------------|----------------|--------|
| COM DOPPLER ESPECTRAL | (n = 34) | (n = 33) | |
| Frequência cardíaca (cc/min) | 64,56 ± 10,29 | 69,76 ± 7,27 | 0,020* |
| SIV (mm) | 11,36 ± 1,13 | 12,09 ± 1,29 | 0,016* |
| PPVE (mm) | 10,19 ± 0,94 | 10,86 ± 1,16 | 0,012* |
| DdVE (mm) | 49,14 ± 5,21 | 50,58 ± 4,81 | NS |
| DsVE (mm) | 30,14 ± 3,61 | 31,40 ± 3,93 | NS |
| Diâmetro AE (mm) | 43,04 ± 5,10 | 42,44 ± 5,91 | NS |
| Índice AE (ml/m ²) | 41,98 ± 10,56 | 41,60 ± 14,21 | NS |
| Volume AD (ml) | 44,88 ± 15,32 | 37,45 ± 12,89 | 0,036* |
| MVE (g) | 198,09 ± 43,58 | 227,98 ± 58,22 | 0,020* |
| IMVE (g/m ²) | 115,21 ± 23,11 | 127,06 ± 26,53 | NS |
| RWT | 0,42 ± 0,05 | 0,43 ± 0,05 | NS |
| Fracção de encurtamento (%) | 38,82 ± 3,82 | 37,97 ± 4,67 | NS |
| Espessura relativa da parede do VE | 0,41 ± 0,05 | 0,43 ± 0,05 | NS |
| Volume diastólico do VE (ml) | 105,06 ± 22,22 | 104,52 ± 26,01 | NS |
| Volume sistólico do VE (ml) | 43,62 ± 10,40 | 46,48 ± 14,60 | NS |
| Fracção de ejeção (%) | 58,38 ± 4,42 | 56,06 ± 4,39 | 0,035* |
| Débito cardíaco VE (L/min) | 5,41 ± 1,09 | 5,64 ± 1,19 | NS |
| Índice cardíaco do VE (L/min/m ²) | 3,16 ± 0,64 | 3,17 ± 0,69 | NS |
| Tempo de desaceleração da onda E (ms) | 225,32 ± 46,26 | 215,06 ± 48,70 | NS |
| Velocidade máxima E mitral (m/s) | 0,73 ± 0,16 | 0,76 ± 0,19 | NS |
| Velocidade máxima A mitral (m/s) | 0,83 ± 0,20 | 0,88 ± 0,25 | NS |
| E/A | 0,88 ± 0,19 | 0,95 ± 0,52 | NS |
| Duração de A mitral (ms) | 119,74 ± 16,30 | 116,82 ± 15,37 | NS |
| Tempo de relax. isovolumétrico (ms) | 125,59 ± 26,68 | 115,88 ± 13,52 | NS |
| Tempo contracção isovolumétrica (ms) | 71,35 ± 14,87 | 71,00 ± 13,17 | NS |
| Tempo de ejeção Ao (ms) | 307,35 ± 24,63 | 299,97 ± 21,50 | NS |
| Índice de Tei = (TRI + TCI)/Tej.Ao | 0,64 ± 0,11 | 0,63 ± 0,09 | NS |
| Vp (m/s) | 0,37 ± 0,05 | 0,33 ± 0,06 | 0,004* |
| E/Vp | 1,95 ± 0,54 | 2,34 ± 0,87 | 0,029* |
| Velocidade máxima de S pulmonar (m/s) | 0,65 ± 0,11 | 0,64 ± 0,13 | NS |
| Velocidade máxima de D pulmonar (m/s) | 0,47 ± 0,09 | 0,52 ± 0,11 | 0,027* |
| S/D | 1,40 ± 0,25 | 1,24 ± 0,26 | 0,015* |
| Velocidade máxima de A pulmonar (m/s) | 0,31 ± 0,03 | 0,31 ± 0,03 | NS |
| Duração de A pulmonar (ms) | 100,41 ± 15,80 | 93,61 ± 17,80 | NS |

*Teste *T-Student* entre variáveis quantitativas, com valor de *p* significativo quando $<0,05$; n, número de indivíduos; SIV, espessura do septo interventricular; PPVE, espessura da parede posterior do VE; DdVE, diâmetro diastólico do VE; DsVE, diâmetro sistólico do VE; AE, aurícula esquerda; AD, aurícula direita; MVE, massa ventricular esquerda; IMVE, índice de massa ventricular esquerda; VE, ventrículo esquerdo; RWT, *relative wall thickness*; TRI, tempo de relaxamento isovolumétrico; TCI, tempo de contracção isovolumétrica; TejAo, tempo de ejeção aórtica; Vp, velocidade de propagação; E, velocidade máxima da onda E do fluxo mitral diastólico precoce; A, velocidade máxima da onda A do fluxo mitral diastólico tardio; S, velocidade máxima da onda S do fluxo pulmonar sistólico; D, velocidade máxima da onda D do fluxo pulmonar diastólico; Duração da onda A pulmonar, duração da onda A pulmonar resultante da contracção auricular; NS, não significativo

O valor médio do diâmetro da aurícula esquerda (AE), ligeiramente acima do normal, ou seja > 40 mm, foi ainda assim superior no grupo controlo, bem como o índice auricular esquerdo (IAE). O volume da AD apresentou valor médio significativamente maior no grupo controlo, esboçando tendência para correlação positiva, nesta população de idosos, com Vp ($r=0,314$; $p=0,070$), cujo valor médio se encontrava abaixo de $0,45\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ ($0,37\pm 0,05\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$) mas significativamente superior ao do grupo diabético ($0,33\pm 0,06\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$), com $p=0,004$.

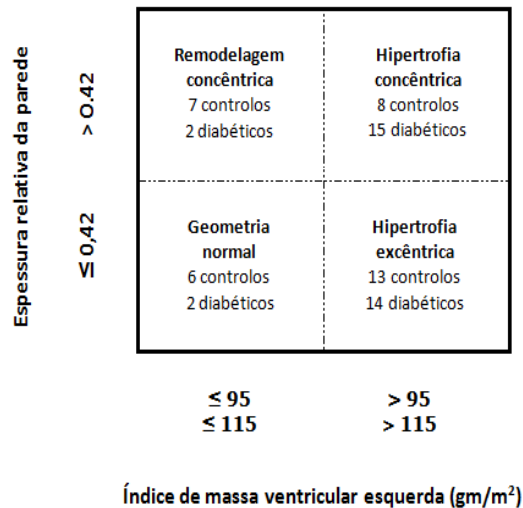


Figura 14. Geometria do VE

Na avaliação da função diastólica, nenhum dos parâmetros classicamente utilizados (razão entre velocidade máxima da onda E e velocidade máxima da onda A, duração da onda A, tempo de desaceleração da onda E, e tempo de relaxamento isovolumétrico) conseguiu estabelecer diferença significativa entre diabéticos e não-diabéticos. Tanto o valor médio de E como o valor médio de A se encontravam dentro dos limiares da normalidade, de acordo com o escalão etário, sendo contudo mais elevados no grupo diabético, tal como a razão E/A, esta < 1 em ambos os grupos. O TRI mostrou valor médio acima de 100ms em ambos os grupos, sendo mais curto no grupo diabético e aproximando-se a diferença da significância estatística ($p=0,066$); no grupo controlo, correlacionou-se negativamente com a FC ($r=-0,382$; $p=0,026$). O TDE foi, em média, superior a 200ms, com valor também ligeiramente mais baixo nos diabéticos.

Com um TRI, um TCI e um TEjAo relativamente semelhantes em ambos os grupos, a determinação do índice de Tei ($0,63\pm 0,09$ nos diabéticos e $0,64\pm 0,11$ nos controlos), com valor médio > 0,40 mas ainda assim < 0,70, também não fez distinção significativa entre idosos com e sem diabetes.

A diferença entre os dois grupos foi sobretudo assinalada por um valor médio de Vp marcadamente inferior nos indivíduos com DMT2 ($p<0,01$) e por uma razão E/Vp significativamente superior neste mesmo grupo ($2,34\pm 0,87$ versus $1,95\pm 0,54$ nos controlos; $p<0,05$). Esta razão raramente se situou abaixo de 1,5 (somente em 1 indivíduo de cada grupo) mas igualou ou ultrapassou o valor de 2,5 em 5 controlos e em 11 diabéticos.

No estudo dos parâmetros pulmonares, apesar de não se ter registado divergência entre os dois grupos relativamente aos valores médios da velocidade máxima da onda S ou da onda A pulmonar (A_p) ou mesmo da duração desta última, já o valor da velocidade máxima de D foi superior no grupo diabético ($p < 0,05$), com uma razão S/D significativamente inferior, mas acima de 1 na quase totalidade dos casos (exceptuando-se apenas 1 avaliação no grupo controlo

e 3 no grupo diabético). O cálculo da diferença entre a duração da onda A pulmonar e da onda A mitral ($A_r - A_m$) apresentou-se normal na maioria das situações, ou seja $< 0\text{ms}$, embora sejam de assinalar 4 casos no grupo controlo e 5 casos no grupo com diabetes em que o resultado da diferença se mostrou $\geq 0\text{ms}$ mas sempre $\leq 15\text{ms}$ (portanto, sem nunca atingir ou ultrapassar o limite de 30ms , considerado como indicador de aumento de pressão auricular esquerda e consequente pressão capilar pulmonar aumentada).

b) Ecocardiograma com Imagem *Doppler* Tecidual (TDI)

Na análise dos resultados de *Doppler* tecidual (TDI), de *strain*, de *strain rate* e de torção, foram incluídos dados relativos a 34 controlos e apenas a 32 indivíduos diabéticos, uma vez que as imagens obtidas durante a execução de um destes exames não ofereceram *a posteriori* qualidade adequada para avaliação fidedigna das medições pretendidas.

Tabela XXIII. Ecocardiograma com Imagem *Doppler* Tecidual (TDI)

| Ecocardiograma com TDI | | | |
|------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------|
| PLVE | Controlos <i>n</i> = 34 | Diabéticos <i>n</i> = 32 | <i>P</i> |
| S (m/s) | 0,076 ± 0,009 | 0,074 ± 0,015 | NS |
| Em (e') (m/s) | 0,089 ± 0,023 | 0,092 ± 0,025 | NS |
| Am (a') (m/s) | 0,115 ± 0,021 | 0,125 ± 0,034 | NS |
| Em/Am | 0,785 ± 0,206 | 0,778 ± 0,272 | NS |
| E/e' | 7,794 ± 4,400 | 7,353 ± 2,900 | NS |
| SIV | Controlos <i>n</i> = 34 | Diabéticos <i>n</i> = 32 | <i>P</i> |
| S (m/s) | 0,071 ± 0,012 | 0,072 ± 0,015 | NS |
| Em (e') (m/s) | 0,072 ± 0,016 | 0,075 ± 0,022 | NS |
| Am (a') (m/s) | 0,106 ± 0,018 | 0,114 ± 0,030 | NS |
| Em/Am | 0,679 ± 0,157 | 0,692 ± 0,231 | NS |
| E/e' | 8,658 ± 3,651 | 8,767 ± 4,166 | NS |

Avaliação da função sistó-diastólica do ventrículo esquerdo (VE) através de Imagem de *Doppler* Tecidual (TDI) com amostra dirigida à parede lateral do ventrículo esquerdo (PLVE) e ao septo interventricular (SIV); Teste *T-Student* entre variáveis quantitativas com valor de *p* sempre $\geq 0,05$, portanto não significativo (NS); *n*: número de indivíduos; *S*, velocidade máxima do anel mitral na sístole; *Em* ou *e'*, velocidade máxima do anel mitral na diástole precoce; *Am* ou *a'*, velocidade máxima do anel mitral na diástole tardia; *E*, velocidade máxima da onda *E* do fluxo transmitral na diástole precoce

Pelos valores expostos na Tabela XXIII, constata-se que as imagens de *Doppler* tecidual analisadas não detectaram diferenças significativas entre os indivíduos diabéticos e não-diabéticos. De notar, tal como está descrito na literatura, que os valores de *e'* obtidos ao nível da parede lateral são globalmente superiores às medições executadas ao nível do SIV, de tal modo que a relação *E/e'* assume aqui um valor superior. No presente estudo, o valor médio encontrado ultrapassou em menos de oito décimas o limiar superior do normal para *E/e'* (8,0). Registou-se assim, para este quociente, a nível do SIV, valores de $8,66 \pm 3,65$ nos controlos e $8,77 \pm 4,17$ no grupo com diabetes e, a nível da parede lateral, valores inferiores a 8,0 em ambos os grupos o que, associando-se a um valor médio de $E/Vp < 2,5$ e a uma diferença média de $A_r - A_m < 0\text{ms}$, correspondeu, no panorama geral, a pressões normais de enchimento do VE.

c) Estudo ecocardiográfico por 2D *speckle tracking* de *strain*, *strain rate* e torção do VE

Conforme já referido no capítulo Material e Métodos, para a avaliação de *strain* do VE, foram considerados três planos de obtenção de imagem (plano apical de 4 câmaras, plano apical de 2 câmaras e plano apical de eixo longo com 2 câmaras e Aorta) (Figura 12), sendo posteriormente calculado o valor de *strain* global de cada segmento, o *strain* global de cada plano e o resultante dessas três avaliações, a partir do *software* do *EchoPAC PC*.

Tabela XXIV. Análise de *strain* longitudinal do VE por tecnologia *speckle tracking*

| AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DE <i>STRAIN</i> DO VENTRÍCULO ESQUERDO SEGUNDO TRÊS PLANOS | | | |
|--|---------------------|----------------------|----------------|
| APICAL DE QUATRO CÂMARAS | CONTROLOS (n=34) | DIABÉTICOS (n=32) | Teste t (p) |
| SIV Basal (%) | -15,28 ± 3,36 | -14,78 ± 4,15 | NS |
| SIV Médio (%) | -19,04 ± 3,01 | -18,83 ± 3,18 | NS |
| SIV Apical (%) | -23,44 ± 5,54 | -23,29 ± 4,84 | NS |
| Parede Lateral Apical (%) | -19,31 ± 6,91 | -18,58 ± 5,13 | NS |
| Parede Lateral Média (%) | -15,97 ± 5,64 | -14,03 ± 4,48 | NS |
| Parede Lateral Basal (%) | -16,75 ± 6,09 | -14,21 ± 4,55 | NS |
| APICAL DE DUAS CÂMARAS | CONTROLOS (n=34) | DIABÉTICOS (n=32) | Teste t (p) |
| Parede Inferior Basal (%) | -18,05 ± 5,22 | -17,87 ± 4,49 | NS |
| Parede Inferior Média (%) | -19,72 ± 4,86 | -20,37 ± 3,89 | NS |
| Parede Inferior Apical (%) | -22,43 ± 5,72 | -23,37 ± 5,98 | NS |
| Parede Anterior Apical (%) | -19,61 ± 6,67 | -19,26 ± 6,48 | NS |
| Parede Anterior Média (%) | -17,40 ± 4,86 | -15,58 ± 4,66 | NS |
| Parede Anterior Basal (%) | -16,64 ± 7,29 | -15,15 ± 5,07 | NS |
| APICAL EIXO LONGO DE DUAS CÂMARAS COM Ao | CONTROLOS (n=34) | DIABÉTICOS (n=32) | Teste t (p) |
| Parede Posterior Basal (%) | -17,85 ± 4,51 | -16,54 ± 4,52 | NS |
| Parede Posterior Média (%) | -18,65 ± 3,74 | -16,12 ± 4,93 | 0,021* |
| Parede Posterior Apical (%) | -21,36 ± 6,61 | -18,31 ± 6,69 | NS |
| Parede Antero-septal Apical (%) | -23,95 ± 7,19 | -22,03 ± 6,70 | NS |
| Parede Antero-septal Média (%) | -22,18 ± 4,97 | -20,90 ± 4,58 | NS |
| Parede Antero-septal Basal (%) | -19,29 ± 4,58 | -18,08 ± 3,93 | NS |

*Teste *T-Student* entre variáveis quantitativas com valor de *p* significativo quando <0,05; n, número de indivíduos; SIV, septo interventricular; Ao, aorta

Apesar de se constatar globalmente um menor valor médio de *strain* longitudinal para os doentes diabéticos (excepto na parede inferior, onde os valores médios de *strain* são discretamente mais elevados), a diferença apenas foi significativa para o *strain* da parede posterior, a nível do segmento médio (p=0,021), conforme assinalado na Tabela XXIV. Também se verificou que os valores médios absolutos se encontravam, na generalidade, dentro dos limiares considerados normais (entre 15 e 24%), exceptuando o *strain* do segmento basal do SIV e a nível da parede lateral (segmento médio e basal), no grupo diabético. Individualmente, a análise de cada exame revelou algumas variações regionais de *strain*, traduzindo a existência de pequenas áreas muito limitadas de hipocinésia, raramente acinésia ou discinésia, da parede do VE, não detectáveis pela técnica de Ecocardiograma com *Doppler* convencional. Estes achados

evidenciam uma maior sensibilidade da técnica de *speckle tracking* para detectar áreas diminutas de anomalia de motilidade da parede do VE, desmascarando o efeito de falso movimento resultante do repuxamento das áreas contrácteis contíguas. O resultado obtido contrasta assim com a normalidade dos dados do Ecocardiograma com *Doppler* convencional ou mesmo com imagem tecidual os quais não conseguiram revelar anomalias da motilidade segmentar do VE. Também não foram detectadas, em qualquer dos casos referidos, alterações sugestivas de isquemia no respectivo teste de esforço, entretanto realizado. Tanto o(s) mecanismo(s) fisiopatológico(s) como a repercussão destas alterações no desempenho cardíaco carecem ainda de esclarecimento adequado.

Desta abordagem do *strain* longitudinal por *speckle tracking*, sobressaiu ainda a evidência de que, em alguns dos casos, existia uma contracção pós-sistólica do VE, após o encerramento da válvula aórtica, e que se prolongava pela fase inicial da diástole, objectivada quer graficamente (em *Quad* e *Bull's eye*) quer pela determinação do *índice pós-sistólico* (porção relativa do encurtamento global do VE que ocorre após encerramento da válvula aórtica), baseado no *strain* longitudinal e calculado directamente pelo *software do EchoPAC PC*, segundo a fórmula: PSI (*post systolic index %*) = $100 \times [PS$ (*peak strain*) – ESS (*end systolic strain*)]/ PS , onde ESS corresponde ao *strain* no momento do encerramento da válvula aórtica e PS se refere ao pico de *strain* após encerramento da mesma. Este fenómeno, ao ultrapassar o limiar superior do normal, interfere frequentemente com as fases iniciais da diástole, nomeadamente com a de relaxamento isovolumétrico. Não se tratando de um parâmetro considerado nos objectivos do presente estudo, os seus resultados não foram, nesta fase, objecto de análise quantitativa.

Tabela XXV. *Strain* longitudinal global do VE em diabéticos *versus* controlos

| STRAIN (%) do VE (POR PLANO ANALISADO) | CONTROLOS (n=34) | DIABÉTICOS (n=32) | Teste t (p) |
|---|-----------------------------|------------------------------|------------------------|
| PLANO APICAL DE 4 CÂMARAS | -18,49 ± 3,45 | -17,13 ± 2,81 | NS |
| PLANO APICAL DE 2 CÂMARAS | -19,04 ± 3,68 | -18,63 ± 3,07 | NS |
| PLANO APICAL DE 2 CÂMARAS COM Ao | -20,29 ± 3,54 | -18,41 ± 3,79 | 0,042* |
| STRAIN GLOBAL (%) | -19,27 ± 2,96 | -18,06 ± 2,62 | NS |

*Teste *T-Student* entre variáveis quantitativas, com valor de p significativo quando $<0,05$; n, número de indivíduos; Ao, Aorta; VE, ventrículo esquerdo; NS, não significativo

Reforçando a evidência de que, no geral, a percentagem de deformação do VE foi semelhante em ambos os grupos e com valor médio dentro da normalidade, embora ligeiramente mais baixa para o grupo de diabéticos, apresentam-se, na Tabela XXV, os resultados do comportamento do *strain* em cada plano analisado, conjuntamente com o valor de *strain* global. Continuou a verificar-se diferença estatisticamente significativa somente para o plano apical de eixo longo de 2 câmaras com aorta, na provável dependência da alteração já registada anteriormente para a parede posterior, evidenciando, em ambos os casos, menor

percentagem de deformabilidade no grupo diabético. Apesar de se poder atribuir, em parte, a causa desta diferença ao facto da parede posterior ser mais espessa nos diabéticos, não se encontrou correlação significativa entre os dois parâmetros.

No que respeita ao **strain rate** ou taxa máxima de deformação das paredes do VE, os resultados da medição das ondas S, E e A foram obtidos a nível de cada um dos segmentos: basal, médio e apical, segundo os três planos já atrás considerados: apical de 2 câmaras (Tabela XXVI), apical de 4 câmaras (Tabela XXVII) e apical de eixo longo com 2 câmaras e aorta (tabela XXVIII).

Analisando o *strain rate* obtido no plano de 4 câmaras, verifica-se que a taxa máxima de deformação sistólica do VE (onda S) foi sempre inferior no grupo com diabetes, de modo significativo a nível da parede lateral média. A taxa máxima de deformação diastólica precoce (onda E), nos vários segmentos do SIV, foi ligeiramente maior no grupo com diabetes, todavia inferior na parede lateral. A taxa máxima de deformação diastólica tardia (onda A) mostrou valor médio inferior para os indivíduos com DMT2 no segmento médio do SIV e em toda a parede lateral, embora sem significado estatístico (Tabela XXVI).

Tabela XXVI. *Strain rate* do VE (plano apical de 4 câmaras)

| STRAIN RATE (4 CÂMARAS) | CONTROLOS (n=34) | DIABÉTICOS (n=32) | Teste t (p) |
|--|-----------------------------|------------------------------|------------------------|
| S SIV BASAL (s ⁻¹) | -0,93 ± 0,27 | -0,90 ± 0,22 | NS |
| E SIV BASAL (s ⁻¹) | 0,83 ± 0,37 | 0,92 ± 0,35 | NS |
| A SIV BASAL (s ⁻¹) | 1,18 ± 0,29 | 1,20 ± 0,35 | NS |
| S SIV MÉDIO (s ⁻¹) | -1,07 ± 0,27 | -1,06 ± 0,22 | NS |
| E SIV MÉDIO (s ⁻¹) | 0,86 ± 0,34 | 0,99 ± 0,26 | NS |
| A SIV MÉDIO (s ⁻¹) | 1,31 ± 0,37 | 1,23 ± 0,32 | NS |
| S SIV APICAL (s ⁻¹) | -1,52 ± 0,58 | -1,43 ± 0,40 | NS |
| E SIV APICAL (s ⁻¹) | 1,49 ± 0,60 | 1,55 ± 0,37 | NS |
| A SIV APICAL (s ⁻¹) | 1,46 ± 0,65 | 1,52 ± 0,54 | NS |
| S PAREDE LATERAL APICAL (s ⁻¹) | -1,36 ± 0,54 | -1,19 ± 0,37 | NS |
| E PAREDE LATERAL APICAL (s ⁻¹) | 1,35 ± 0,65 | 1,29 ± 0,39 | NS |
| A PAREDE LATERAL APICAL (s ⁻¹) | 1,13 ± 0,69 | 1,12 ± 0,50 | NS |
| S PAREDE LATERAL MÉDIA (s ⁻¹) | -1,08 ± 0,29 | -0,92 ± 0,25 | 0,018* |
| E PAREDE LATERAL MÉDIA (s ⁻¹) | 1,14 ± 0,41 | 1,05 ± 0,43 | NS |
| A PAREDE LATERAL MÉDIA (s ⁻¹) | 0,88 ± 0,48 | 0,77 ± 0,38 | NS |
| S PAREDE LATERAL BASAL (s ⁻¹) | -1,26 ± 0,37 | -1,19 ± 0,37 | NS |
| E PAREDE LATERAL BASAL (s ⁻¹) | 1,44 ± 0,47 | 1,33 ± 0,52 | NS |
| A PAREDE LATERAL BASAL (s ⁻¹) | 1,05 ± 0,44 | 0,90 ± 0,49 | NS |

*Teste *T-Student* entre variáveis quantitativas, com valor de *p* significativo quando <0,05; n, número de indivíduos; Ao, Aorta; S, onda S; E, onda E; A, onda A; SIV, Septo interventricular; NS, não significativo

Tabela XXVII. *Strain rate* do VE (plano apical de 2 câmaras)

| <i>STRAIN RATE (2 CÂMARAS)</i> | CONTROLOS (n=34) | DIABÉTICOS (n=32) | Teste t (p) |
|---|---------------------|----------------------|----------------|
| S PAREDE INFERIOR BASAL (s ⁻¹) | -1,17 ± 0,25 | -1,09 ± 0,34 | NS |
| E PAREDE INFERIOR BASAL (s ⁻¹) | 1,17 ± 0,41 | 1,35 ± 0,38 | NS |
| A PAREDE INFERIOR BASAL (s ⁻¹) | 1,32 ± 0,28 | 1,30 ± 0,38 | NS |
| S PAREDE INFERIOR MÉDIA (s ⁻¹) | -1,13 ± 0,26 | -1,12 ± 0,19 | NS |
| E PAREDE INFERIOR MÉDIA (s ⁻¹) | 0,94 ± 0,31 | 1,08 ± 0,27 | 0,049* |
| A PAREDE INFERIOR MÉDIA (s ⁻¹) | 1,35 ± 0,29 | 1,28 ± 0,36 | NS |
| S PAREDE INFERIOR APICAL (s ⁻¹) | -1,38 ± 0,43 | -1,40 ± 0,33 | NS |
| E PAREDE INFERIOR APICAL (s ⁻¹) | 1,36 ± 0,43 | 1,50 ± 0,54 | NS |
| A PAREDE INFERIOR APICAL (s ⁻¹) | 1,45 ± 0,48 | 1,41 ± 0,48 | NS |
| S PAREDE ANTERIOR APICAL (s ⁻¹) | -1,25 ± 0,43 | -1,29 ± 0,35 | NS |
| E PAREDE ANTERIOR APICAL (s ⁻¹) | 1,25 ± 0,49 | 1,31 ± 0,59 | NS |
| A PAREDE ANTERIOR APICAL (s ⁻¹) | 1,15 ± 0,61 | 1,00 ± 0,51 | NS |
| S PAREDE ANTERIOR MÉDIA (s ⁻¹) | -1,04 ± 0,28 | -1,04 ± 0,31 | NS |
| E PAREDE ANTERIOR MÉDIA (s ⁻¹) | 1,12 ± 0,34 | 1,01 ± 0,39 | NS |
| A PAREDE ANTERIOR MÉDIA (s ⁻¹) | 1,04 ± 0,49 | 0,86 ± 0,39 | NS |
| S PAREDE ANTERIOR BASAL (s ⁻¹) | -1,14 ± 0,38 | -1,06 ± 0,30 | NS |
| E PAREDE ANTERIOR BASAL (s ⁻¹) | 1,36 ± 0,51 | 1,28 ± 0,56 | NS |
| A PAREDE ANTERIOR BASAL (s ⁻¹) | 1,23 ± 0,57 | 1,22 ± 0,60 | NS |

*Teste *T-Student* entre variáveis quantitativas, com valor de *p* significativo quando <0,05; n, número de indivíduos; Ao, Aorta; S, onda S; E, onda E; A, onda A; NS, não significativo

Tabela XXVIII. *Strain rate* do VE (plano apical de eixo longo com 2 câmaras e aorta)

| <i>STRAIN RATE (2 CÂMARAS COM Ao)</i> | CONTROLOS (n=34) | DIABÉTICOS (n=32) | Teste t (p) |
|--|---------------------|----------------------|----------------|
| S PAREDE POSTERIOR BASAL (s ⁻¹) | -1,28 ± 0,41 | -1,32 ± 0,32 | NS |
| E PAREDE POSTERIOR BASAL (s ⁻¹) | 1,30 ± 0,59 | 1,44 ± 0,61 | NS |
| A PAREDE POSTERIOR BASAL (s ⁻¹) | 1,06 ± 0,43 | 1,12 ± 0,54 | NS |
| S PAREDE POSTERIOR MÉDIA (s ⁻¹) | -1,05 ± 0,47 | -1,07 ± 0,22 | NS |
| E PAREDE POSTERIOR MÉDIA (s ⁻¹) | 1,06 ± 0,35 | 1,13 ± 0,41 | NS |
| A PAREDE POSTERIOR MÉDIA (s ⁻¹) | 1,05 ± 0,37 | 1,00 ± 0,42 | NS |
| S PAREDE POSTERIOR APICAL (s ⁻¹) | -1,29 ± 0,39 | -1,22 ± 0,40 | NS |
| E PAREDE POSTERIOR APICAL (s ⁻¹) | 1,31 ± 0,56 | 1,38 ± 0,46 | NS |
| A PAREDE POSTERIOR APICAL (s ⁻¹) | 1,21 ± 0,52 | 1,11 ± 0,52 | NS |
| S PAREDE ANTERO-SEPTAL APICAL (s ⁻¹) | -1,47 ± 0,52 | -1,36 ± 0,44 | NS |
| E PAREDE ANTERO-SEPTAL APICAL (s ⁻¹) | 1,61 ± 0,69 | 1,71 ± 0,61 | NS |
| A PAREDE ANTERO-SEPTAL APICAL (s ⁻¹) | 1,39 ± 0,48 | 1,41 ± 0,61 | NS |
| S PAREDE ANTERO-SEPTAL MÉDIA (s ⁻¹) | -1,24 ± 0,34 | -1,21 ± 0,27 | NS |
| E PAREDE ANTERO-SEPTAL MÉDIA (s ⁻¹) | 1,36 ± 0,47 | 1,41 ± 0,44 | NS |
| A PAREDE ANTERO-SEPTAL MÉDIA (s ⁻¹) | 1,39 ± 0,34 | 1,45 ± 0,50 | NS |
| S PAREDE ANTERO-SEPTAL BASAL (s ⁻¹) | -1,12 ± 0,30 | -1,13 ± 0,30 | NS |
| E PAREDE ANTERO-SEPTAL BASAL (s ⁻¹) | 1,17 ± 0,44 | 1,22 ± 0,49 | NS |
| A PAREDE ANTERO-SEPTAL BASAL (s ⁻¹) | 1,40 ± 0,40 | 1,39 ± 0,49 | NS |

*Teste *T-Student* entre variáveis quantitativas, com valor de *p* significativo quando <0,05; n, número de indivíduos; Ao, Aorta; S, onda S; E, onda E; A, onda A; NS, não significativo

Na abordagem segundo incidência apical de 2 câmaras (Quadro XXVII), a onda S comportou-se de modo variável de parede para parede e de segmento para segmento, sem diferença assinalável entre os dois grupos. Neste corte, a onda E representou uma taxa de deformação diastólica precoce maior no grupo diabético, a nível da parede inferior do VE, de modo significativo para o seu segmento médio. A onda A surgiu sempre com menor amplitude

neste grupo quer para a parede inferior quer para a anterior, mas ainda assim dentro do intervalo considerado normal.

No plano apical de eixo longo de *2 câmaras com aorta*, não se assinalaram diferenças significativas entre os dois grupos. Contudo, a onda E representativa da taxa de deformabilidade diastólica precoce das paredes antero-septal e posterior do VE foi ligeiramente mais ampla no grupo de indivíduos diabéticos em comparação com os controlos. Embora se tivesse verificado comportamento não consistente das outras duas ondas analisadas (S e A), ao longo dos vários segmentos da parede posterior e antero-septal, os valores médios mantiveram-se globalmente dentro da normalidade (Tabela XXVIII).

Em suma, no plano apical de *4 câmaras*, apenas foi significativa a diferença encontrada para a onda S a nível do segmento médio da parede lateral do VE, traduzindo, para essa zona, um valor inferior de *strain rate* no grupo diabético. A avaliação em plano apical de *2 câmaras* mostrou, neste grupo, um aumento significativo da onda E no *strain rate* da porção média da parede inferior do VE, relativamente aos não-diabéticos. Finalmente, a incidência dirigida a *2 câmaras com aorta* não identificou qualquer diferença estatisticamente significativa para o *strain rate* do VE, entre os dois grupos.

Apresentam-se em seguida, na Tabela XXIX, os resultados do *strain rate global*, abrangendo a análise do *strain rate* nas suas componentes longitudinal e circular.

Tabela XXIX. *Strain rate* global (longitudinal e circular)

| STRAIN RATE GLOBAL (LONGITUDINAL E CIRCULAR) | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| | CONTROLOS (n= 34) | DIABÉTICOS (n=32) | TESTE t (p) |
| Plano apical de 4 CÂMARAS | | | |
| ONDA S (s⁻¹) | -1,00 ± 0,27 | -0,89 ± 0,20 | NS |
| ONDA E (s⁻¹) | 0,91 ± 0,30 | 0,94 ± 0,21 | NS |
| ONDA A (s⁻¹) | 0,99 ± 0,33 | 0,88 ± 0,30 | NS |
| Plano apical de 2 CÂMARAS | | | |
| ONDA S (s⁻¹) | -0,98 ± 0,23 | -0,97 ± 0,19 | NS |
| ONDA E (s⁻¹) | 0,89 ± 0,27 | 0,93 ± 0,29 | NS |
| ONDA A (s⁻¹) | 1,07 ± 0,32 | 0,98 ± 0,24 | NS |
| Plano apical de eixo longo com 2 CÂMARAS E AORTA | | | |
| ONDA S (s⁻¹) | -1,08 ± 0,23 | -0,98 ± 0,19 | 0,047* |
| ONDA E (s⁻¹) | 0,98 ± 0,31 | 1,01 ± 0,33 | NS |
| ONDA A (s⁻¹) | 1,07 ± 0,28 | 1,00 ± 0,34 | NS |

*Teste *T-Student* entre variáveis quantitativas, com valor de *p* significativo quando <0,05; n, número de indivíduos; S, onda S; E, onda E; A, onda A; NS, não significativo

O valor médio do *strain rate* global reflectiu o comportamento da onda S (sístole do VE), onda E (enchimento rápido do VE) e onda A (sístole auricular), resultantes do movimento das

fibras longitudinais e circulares do VE, traduzindo a taxa da sua deformação ao longo do ciclo cardíaco e segundo os três planos classicamente estudados.

Na generalidade, para ambos os grupos, a magnitude de *strain rate* global, traduzida por cada uma das ondas S, E e A, em cada um dos três planos apontados, rondou os limiares inferiores de normalidade. Tal como a onda A, a onda S apareceu quase sempre com valor médio inferior no grupo com DMT2, significativamente menor no plano apical de eixo longo com *2 câmaras e aorta*, correspondendo às paredes posterior e antero-septal. Em qualquer dos planos analisados, a onda E mostrou valor médio comparativamente superior na DMT2, embora sem significado estatístico, mas que poderá indicar tendência de evolução para um perfil de pseudonormalização.



Partindo agora para a análise da **torção** do VE, apresentam-se na Tabela XXX as médias das medições respeitantes à rotação da base e à rotação do ápex do VE, em cada grupo de indivíduos, bem como o resultado da expressão: *ápex – base*, que levou ao cálculo do **ângulo de torção (de enrolamento) ou twist**. A partir dos dados anteriores foi ainda calculada a **torção** propriamente dita, em função do eixo longo do VE.

Tabela XXX. Ângulo de torção e torção do VE em controlos e em diabéticos

| ÂNGULO DE TORÇÃO | CONTROLOS (n=34) | DIABÉTICOS (n=32) | Teste t (p) |
|----------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| ROTAÇÃO BASE (°) | -2,32 ± 3,08 | -1,29 ± 3,62 | NS |
| ROTAÇÃO ÁPEX (°) | 6,34 ± 4,91 | 3,97 ± 4,29 | 0,041* |
| ÂNGULO DE TORÇÃO (°) | 8,72 ± 5,49 | 5,25 ± 4,58 | 0,007* |
| TORÇÃO (°/ cm) | 1,31 ± 0,58 | 1,10 ± 0,55 | NS |

*Teste T-Student entre variáveis quantitativas, com valor de p significativo quando <0,05; n, número de indivíduos; NS, não significativo

No grupo com DMT2, apesar de menor ângulo de rotação, quer da base quer do ápex, a diferença só atingiu significância estatística a nível da rotação deste último, com repercussão ainda mais marcada no ângulo de torção, sendo este, em média, normal para o grupo controlo (8,72±5,49°) e bastante inferior para o grupo diabético (5,25±4,58°), p=0,007. A torção propriamente dita, aferida para o maior eixo longitudinal do VE, conquanto inferior nos indivíduos diabéticos, não evidenciou alterações significativas entre os dois grupos.

d) Função Diastólica

De acordo com a classificação de Disfunção Diastólica recomendada pelas Sociedades Americana e Europeia de Ecocardiografia (conforme Material e Métodos), encontraram-se os

dados apresentados na Figura 15. Seguindo este fluxograma, praticamente todos os indivíduos incluídos no estudo, quer fossem diabéticos quer fossem controlos, apresentavam, no mínimo, alterações do relaxamento ventricular esquerdo.

Adaptando os anteriores critérios ao escalão etário a que se dirigiu o presente estudo, conforme as próprias *guidelines* recomendam, e tomando em consideração a classificação proposta para o comportamento diastólico descrita na metodologia do presente trabalho, escalonaram-se os indivíduos de cada um dos dois grupos segundo cinco níveis de função diastólica, conforme o exposto na Tabela XXXI.

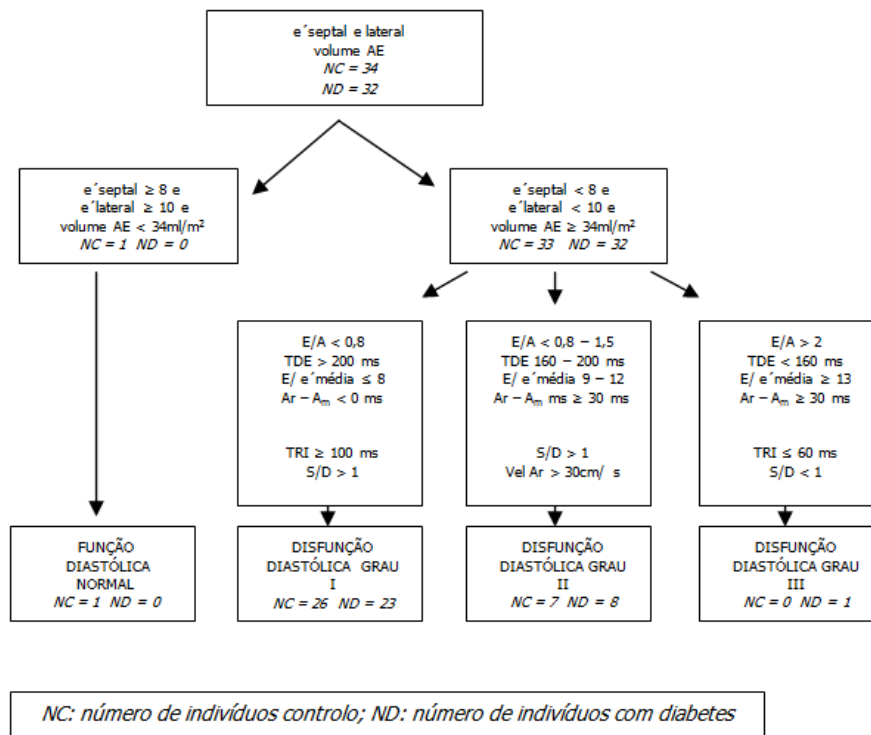


Figura 15. Classificação de Disfunção Diastólica em diabéticos e controlos de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e Associação Europeia de Ecocardiografia

Tabela XXXI. Graus de disfunção diastólica do VE em idosos diabéticos e não-diabéticos

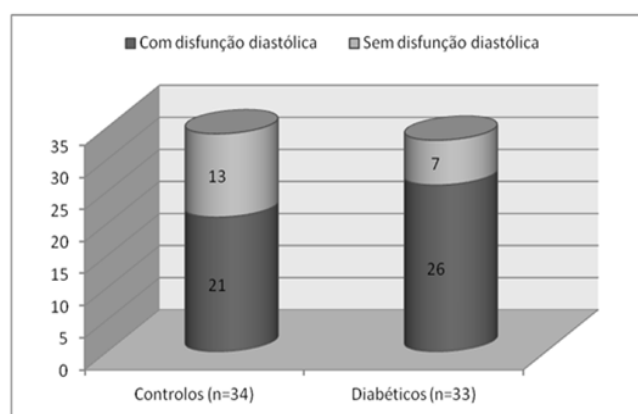
| FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VE | NORMAL | ESTADIO I (atraso ou anomalia do relaxamento) | ESTADIO II (enchimento pseudonormal) | ESTADIO III (enchimento restritivo) | ESTADIO IV (padrão restritivo irreversível) |
|-------------------------|------------|--|---|--|--|
| CONTROLOS (n = 34) | 13 (+ 15*) | 6 | 0 | 0 | 0 |
| DIABÉTICOS (n = 33) | 7 (+ 18*) | 6 | 1 | 1 | 0 |

*Número de casos em que estavam presentes apenas 3 critérios de disfunção diastólica estadio I, incluindo E/A <1 e TDE >200ms; n, número de indivíduos

Como ressaltado da análise destes dados, a função diastólica de uma parte considerável dos indivíduos de cada grupo situava-se em condição de "normalidade" para o escalão etário estudado (correspondendo o número de controlos a cerca do dobro do número de diabéticos), ou de transição entre esta e o estadio I, sendo já detectáveis alguns sinais de compromisso do relaxamento ventricular esquerdo. Equivalia esta situação intermédia a 15 indivíduos controlo e a 18 diabéticos (respectivamente 44,1% e 54,5% do total de cada grupo). Foi ainda neste segundo grupo que se registaram padrões de disfunção diastólica agravados, incluindo-se nos estadios II e III, embora em quantia diminuta (1 doente diabético em cada um destes estadios mais avançados).

e) Análise de subgrupos com Disfunção Diastólica (DD)

Portanto, de um total de 34 controlos não-diabéticos, 21 casos (61,8% do total) apresentavam um ou mais parâmetros de disfunção diastólica para além da razão E/A > 1 e/ou TDE > 200ms. Do mesmo modo, de entre os 33 diabéticos avaliados, encontraram-se 26 indivíduos (78,8%) com algum grau de compromisso de função diastólica (Gráfico 11). Aplicando o teste de *Qui-quadrado*, não foram detectáveis diferenças significativas entre a percentagem de indivíduos diabéticos e não-diabéticos com critérios de disfunção diastólica ($p=0,218$), o que se poderá atribuir ao facto dos escalões etários mais avançados cursarem frequentemente com anomalias da função diastólica do VE assumidas como "fisiológicas" para a "idade".



Controlos (n=34): 21 casos (61,8%) com algum grau de compromisso diastólico; Diabéticos (n=33): 26 casos (78,8%) com algum grau de compromisso diastólico

Gráfico 11. Representação gráfica do número de casos de disfunção diastólica encontrado em cada um dos grupos estudados

Também é interessante notar que a população controlo com disfunção diastólica era composta por 28,6% de homens e 71,4% de mulheres – a preponderância do sexo feminino foi

notável, com uma razão de 2,5 mulheres para cada homem – enquanto no grupo diabético 42,6% pertenciam ao sexo masculino e apenas 53,8% ao sexo feminino – a razão foi apenas de 1,2:1 – revelando a sobreposição do efeito da doença às modificações associadas à idade e ao género (Gráfico 12).

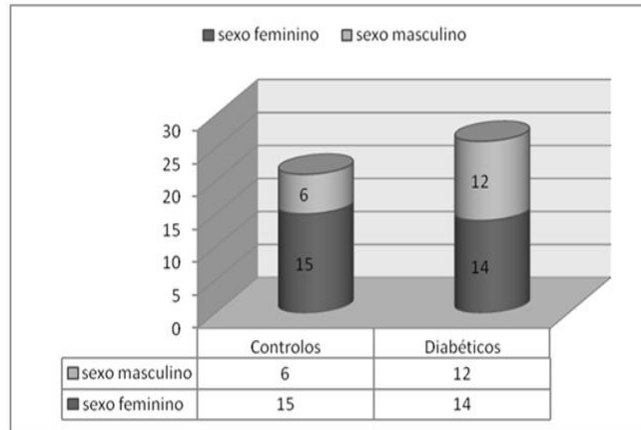


Gráfico 12. Distribuição por sexo dos indivíduos com disfunção diastólica (total=47), no grupo controlo (n=21) e no grupo diabético (n=26)

A avaliação do perfil metabólico de cada um dos subgrupos com disfunção diastólica foi objecto de tratamento em quadro separado e específico para o efeito – Tabela XXXII. A média das idades foi discretamente inferior nos diabéticos, sendo os valores de IMC, PA média e FC sobreponíveis em ambos os grupos. Contudo, evidenciou-se tendência para perímetro de cintura e pressão de pulso mais elevados no grupo diabético. Encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no que respeitou ao estado glucometabólico, aparecendo como pejorativo para o grupo com diabetes o valor médio elevado de glicemia em jejum (glic jj =157,58±43,60mg/dl) e 2 horas após o pequeno-almoço (glic 2h =183,15±54,01 mg/dl), bem como da hemoglobina glicosilada A_{1c} (7,19±1,06%) e da fructosamina (317,38±52,92 mg/dl); a magneemia foi significativamente inferior nesta série de indivíduos, embora acima do limiar mínimo de normalidade. Nos controlos, sobressairam as alterações da ficha lipídica, com especial destaque para os valores significativamente mais elevados de colesterol total, colesterol LDL e colesterol não-HDL, apesar de colesterol HDL pouco mais elevado. Este padrão já era evidente na generalidade do grupo controlo e não apenas no subgrupo com disfunção diastólica. Tal como nos grupos iniciais, o valor médio de trigliceridemia situou-se acima do normal nos diabéticos, mas a diferença não atingiu significado estatístico. A uricemia média, semelhante em ambos os grupos, inseriu-se dentro do intervalo considerado normal. A média dos valores séricos, respectivamente em controlos e diabéticos, de PCR (0,56±0,77mg/dl *versus* 0,30±0,36mg/dl), BNP (84,62±80,73pg/ml *versus* 77,55±93,22pg/ml) e elastase (72,36±66,52ng/ml *versus* 64,17±93,71ng/ml), tal como de microalbuminúria (36,34±106,87mg/L *versus*

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

22,99±36,88mg/L), mostrou-se mais elevada no grupo controlo, embora de forma não significativa – sublinhe-se a dimensão da amostra e os amplos desvios-padrão encontrados para cada uma destas entidades.

Tabela XXXII. Características clínico-metabólicas dos indivíduos com disfunção diastólica

| Características clínico-metabólicas | SUB-GRUPOS COM DISFUNÇÃO DIASTÓLICA | | Valor de <i>P</i> |
|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-------------------|
| | Controlos (<i>n</i> =21) | Diabéticos (<i>n</i> =26) | |
| Idade (anos) | 74,95 ± 7,45 | 72,92 ± 6,78 | ,334 |
| IMC | 28,46 ± 3,61 | 28,50 ± 4,06 | ,973 |
| PAS (mmHg) | 147,05 ± 14,01 | 152,69 ± 18,11 | ,247 |
| PAD (mmHg) | 76,43 ± 7,68 | 74,65 ± 11,15 | ,539 |
| FC (bat/min) | 70,29 ± 11,89 | 71,42 ± 10,91 | ,734 |
| PC (cm) | 96,19 ± 9,87 | 102,08 ± 10,89 | ,061 |
| PC/PA | 0,96 ± 0,07 | 0,99 ± 0,05 | ,166 |
| Glic jj (mg/dl) | 98,9 ± 6,62 | 157,58 ± 43,60 | <,001* |
| Glic 2h (mg/dl) | 114,05 ± 12,25 | 183,15 ± 54,01 | <,001* |
| A _{1c} (%) | 5,68 ± 0,28 | 7,19 ± 1,06 | <,001* |
| Fructosamina (mg/dl) | 276,05 ± 23,17 | 317,38 ± 52,92 | ,001* |
| Colesterol total (mg/dl) | 217,67 ± 27,38 | 191,12 ± 33,65 | ,005* |
| HDL-C (mg/dl) | 57,10 ± 9,33 | 54,92 ± 12,72 | ,517 |
| LDL-C (mg/dl) | 121,19 ± 22,62 | 103 ± 32,23 | ,036* |
| Triglicédeos (mg/dl) | 112,67 ± 40,43 | 154,35 ± 156,06 | ,201 |
| Col – não HDL (mg/dl) | 160,57 ± 28,63 | 136,19 ± 35,80 | ,015* |
| Ácido úrico (mg/dl) | 4,61 ± 1,49 | 4,41 ± 1,64 | ,670 |
| Magnésio (mg/dl) | 2,04 ± 0,22 | 1,83 ± 0,18 | ,001* |
| BNP (pg/ ml) | 84,62 ± 80,73 | 77,55 ± 93,22 | ,785 |
| PCR (mg/dl) | 0,56 ± 0,77 | 0,30 ± 0,36 | ,127 |
| Elastases (ng/ ml) | 72,36 ± 66,52 | 64,17 ± 93,71 | ,738 |
| Microalbuminúria (mg/ L) | 36,34 ± 106,87 | 22,99 ± 36,88 | ,554 |

Resultados apresentados em termos de média e desvio padrão; * *Teste-t de Student* com significado estatístico para $p < 0,05$; *n*, número de doentes; IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; FC, frequência cardíaca; PC, perímetro da cintura; PC/PA, razão cintura / anca; Glic jj, glicemia em jejum; Glic 2h, glicemia 2 horas após pequeno almoço; HDL-C, colesterol HDL; LDL-C, colesterol LDL; Col-não HDL, colesterol não HDL; BNP, peptídeo natriurético tipo B; PCR, proteína C reactiva.



Todos os 21 indivíduos-controlo com disfunção diastólica realizaram MAPA mas apenas se obtiveram leituras adequadas em 23 doentes diabéticos (88,5% dos casos).

A ocorrência de HTA (ou HTA não controlada), definida de acordo com os critérios de diagnóstico atribuídos à monitorização ambulatória de pressão arterial (MAPA), foi quase sobreponível em doentes diabéticos e não-diabéticos com disfunção diastólica (69,9% no grupo diabético *versus* 61,9% no grupo controlo) – Tabela XXXIII.

Tabela XXXIII. Monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) em idosos diabéticos e não-diabéticos com disfunção diastólica

| MAPA | Sub-grupo com disfunção diastólica | | <i>P</i> |
|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| | Controlos <i>n</i> =21 (100%) | Diabéticos <i>n</i> =23 (100%) | |
| <i>Non-dippers e risers</i> | 8 (38,1%) | 13 (56,5%) | 0,222 |
| <i>Dippers</i> | 13 (61,9%) | 10 (43,5%) | |
| <i>Com critérios de HTA</i> | 13 (61,9%) | 16 (69,6%) | 0,592 |
| <i>Sem critérios de HTA</i> | 8 (38,1%) | 7 (30,4%) | |

Teste de *Pearson Chi-Square* com $p=0,067$ entre “*non-dippers e risers*” *versus* “*dippers*”; *n*, número de indivíduos com disfunção diastólica e resultado de MAPA legível (Diabéticos: 3 leituras sem resultado)

Contudo, tornou-se assinalável, embora sem atingir significado estatístico, a diferença entre os dois grupos quando analisado o perfil da pressão arterial sistólica e diastólica ao longo das 24 horas. Encontrou-se assim um maior número de indivíduos com padrão "non-dipper" ou "riser" dentro do grupo com diabetes (n=13, ou seja, 56,5% do total de MAPAs validados para o subgrupo com diabetes) comparativamente com o grupo controlo (n=8, equivalendo a 38,1% do total de MAPAs realizados neste subgrupo) quer fossem ou não hipertensos e sem coexistência de neuropatia conhecida. Contudo, não se encontrou associação significativa entre a presença ou não de diabetes e ser *dipper* ou não (*Pearson Qui-quadrado* com $p=0,222$) nem entre ser ou não diabético e apresentar ou não critérios de HTA ($p=0,592$). Em nenhum dos casos se detectou padrão de "over-dipping".



Os dados relativos ao **Ecocardiograma convencional e Imagem Doppler tecidual**, neste subgrupo com disfunção diastólica, constam da Tabela XXXIV. Os doentes com DMT2 evidenciaram frequência cardíaca mais elevada durante a realização do exame, situando-se o valor médio em $69,04 \pm 7,26$ ciclos/minuto *versus* $64,71 \pm 9,50$ ciclos/minuto dos controlos, com diferença perto de atingir significância estatística ($p=0,084$).

Tabela XXXIV. Perfil ecocardiográfico dos indivíduos com disfunção diastólica

| Parâmetros Ecocardiográficos | SUB-GRUPOS COM DISFUNÇÃO DIASTÓLICA | | Valor de <i>P</i> |
|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| | Controlos (<i>n</i> =21) | Diabéticos (<i>n</i> =26) | |
| FC (cc/min) | 64,71 ± 9,50 | 69,04 ± 7,26 | ,084 |
| SIV (mm) | 11,36 ± 1,06 | 12,13 ± 1,44 | ,049* |
| PPVE (mm) | 10,02 ± 0,92 | 10,98 ± 1,24 | ,005* |
| DdVE (mm) | 48,42 ± 4,87 | 50,79 ± 5,06 | ,112 |
| DsVE (mm) | 29,83 ± 3,69 | 31,48 ± 4,10 | ,158 |
| AE (ml/m ²) | 39,32 ± 9,87 | 42,13 ± 15,37 | ,473 |
| Fr. de ejeção (%) | 57,67 ± 4,48 | 55,46 ± 4,07 | ,084 |
| Fr. de encurtamento (%) | 38,81 ± 3,53 | 38,08 ± 4,93 | ,570 |
| MVE (g) | 191,17 ± 39,06 | 232,23 ± 63,29 | ,013* |
| IMVE (g/m ²) | 112,49 ± 19,74 | 129,98 ± 27,74 | ,019* |
| RWT | 0,42 ± 0,06 | 0,43 ± 0,05 | ,320 |
| TDE (ms) | 244,24 ± 43,5 | 220,23 ± 50,02 | ,090 |
| E/A | 0,82 ± 0,14 | 0,96 ± 0,59 | ,293 |
| TRI (ms) | 135,76 ± 20,85 | 118,42 ± 12,23 | ,002* |
| TCI (ms) | 73,81 ± 17,43 | 72,38 ± 13,48 | ,753 |
| Índice de Tei | 0,68 ± 0,10 | 0,63 ± 0,09 | ,069 |
| Vp (m/s) | 0,35 ± 0,05 | 0,32 ± 0,06 | ,066 |
| E/Vp | 1,93 ± 0,34 | 2,42 ± 0,87 | ,013* |
| Onda S Pulm (m/s) | 0,62 ± 0,09 | 0,63 ± 0,13 | ,905 |
| Onda D Pulm (m/s) | 0,44 ± 0,06 | 0,53 ± 0,11 | ,001* |
| S/D | 1,44 ± 0,21 | 1,23 ± 0,28 | ,005* |
| Onda A Pulm (m/s) | 0,31 ± 0,03 | 0,31 ± 0,03 | ,973 |

Resultados apresentados em termos de média e desvio-padrão; *Teste-t de Student com significado estatístico para $p < 0,05$; n, número de indivíduos; FC, frequência cardíaca; SIV, septo interventricular; PPVE, parede posterior do ventrículo esquerdo; DdVE, diâmetro diastólico do VE; DsVE, diâmetro sistólico do VE; AE, índice auricular esquerdo; Fr, fracção; MVE, massa ventricular esquerda; IMVE, índice de massa ventricular esquerda; RWT, relative wall thickness (espessura relativa da parede do VE); TDE, tempo de desaceleração da onda E; E/A, razão entre velocidade máxima da onda E e da onda A do fluxo diastólico mitral; TRI, tempo de relaxamento isovolumétrico do VE; TCI, tempo de contracção isovolumétrica do VE; Vp, velocidade de propagação do fluxo diastólico intraventricular, Onda S Pulm, velocidade máxima da onda S pulmonar; Onda D Pulm, velocidade máxima da onda D pulmonar; Onda A Pulm, velocidade máxima da onda A pulmonar

A MVE e o IMVE foram mais elevados no grupo diabético (respectivamente $232,23 \pm 63,29$ g e $129,98 \pm 27,74$ g/m²) em comparação com o grupo controlo (MVE de $191,17 \pm 39,06$ g e IMVE de

112,49±19,74g/m²), sobretudo à custa da espessura das paredes do VE (diferença estatisticamente significativa), sendo o contributo das dimensões da cavidade ventricular esquerda menos consistente e não significativo.

A fracção de encurtamento foi normal e sobreponível em ambos os grupos, o que demonstra a fraca sensibilidade deste índice na caracterização do desempenho sistólico do ventrículo esquerdo, sobretudo para alterações iniciais ou graus discretos de disfunção.

A fracção de ejeção, sendo superior a 50% por definição de critério de inclusão no estudo, mas globalmente abaixo dos valores médios encontrados em populações mais jovens, revelou-se ligeiramente inferior no grupo diabético (55,46±4,07%) em relação ao grupo controlo (57,67±4,48%), com $p=0,084$, ou seja, revelando diferença menos significativa do que entre os dois grupos iniciais.

O tempo de contracção isovolumétrica (TCI) mostrou-se prolongado de modo semelhante em ambos os grupos (72,38±13,48ms nos diabéticos *versus* 73,81±17,43ms nos controlos), aparentemente sofrendo influência da idade avançada mas não parecendo ser afectado pelo estado metabólico dos indivíduos. No caso do índice de desempenho global do VE ou índice de Tei [(TRI + TCI)/TejAo], tanto em idosos diabéticos como em não-diabéticos, constatou-se valor médio muito acima do considerado normal (valor este habitualmente $\leq 0,40$). Em parte, este resultado elevado constituiu manifestação pejorativa atribuível à idade, na sequência de tempos prolongados de contracção e de relaxamento isovolumétricos (TCI e TRI), mas que se tornou mais evidente, embora de modo não significativo, no grupo controlo (0,68±0,10) comparativamente com o índice de Tei de idosos diabéticos (0,63 ± 0,09), $p = 0,069$.

A razão E/A foi inferior à unidade em ambos os subgrupos e sem diferença significativa entre eles, tal como encontrado para cada um dos grupos estudados, demonstrando assim fraco poder discriminatório, em idades mais avançadas, para definir disfunção diastólica ou determinar a sua gravidade. Nestes casos, há indicação de estimar a razão entre a onda E do fluxo de entrada no VE e a onda e' do movimento longitudinal do anel mitral em *Doppler* tecidual com eventual cálculo subsequente da média das medições obtidas na parede lateral e no SIV. Nos participantes do estudo, a razão E/e' mostrou-se semelhante em ambos os grupos: a nível do SIV, 8,55±4,09 em diabéticos *versus* 8,0±3,39 em controlos e, a nível da parede lateral, 7,52±2,76 em diabéticos *versus* 7,38±3,90 nos não-diabéticos – Tabela XXXV. Esta pequena diferença decorreu sobretudo de um valor médio de E mais elevado no grupo diabético, em provável relação com maior tendência para padrão pseudonormal de disfunção diastólica.

Ainda na Tabela XXXIV, o tempo de desaceleração da onda E (TDE) apresentou-se prolongado no escalão etário estudado (> 200ms) quer no grupo controlo (244,24±43,5ms) quer no grupo com DMT2 (220,23±50,02ms), sendo a diferença não significativa ($p=0,090$). O

volume da AE indexado à superfície corporal (IAE) revelou-se superior ao normal ($22,0\pm 6,0\text{ml/m}^2$) e praticamente sobreponível em ambos os grupos (valor médio mais elevado e com maior variabilidade nos indivíduos com DMT2, $42,13\pm 15,37\text{ml/m}^2$, *versus* $39,32\pm 9,87\text{ml/m}^2$ nos controlos).

O valor médio de tempo de relaxamento isovolumétrico (TRI) ultrapassou os 100ms em ambos os grupos, o que está de acordo com a idade avançada dos indivíduos em estudo, mas mostrou-se significativamente mais curto na população diabética ($118,42\pm 12,23\text{ms}$) *versus* controlos ($135,76\pm 20,85\text{ms}$), podendo traduzir um maior compromisso das propriedades de distensibilidade do VE nesses doentes (em evolução para disfunção diastólica Grau III). Reforçando esta evidência, o valor médio da velocidade de propagação (Vp) do fluxo de entrada no VE, em *Doppler* modo M-cor, mostrou-se mais curto nos corações dos indivíduos com diabetes ($0,32\pm 0,06\text{m.s}^{-1}$) *versus* controlos ($0,35\pm 0,05\text{m.s}^{-1}$) e aquém do limiar inferior do normal, que supõe um valor $\geq 45\text{-}50\text{cm.s}^{-1}$. Assim sendo, contribuiu em parte para uma razão E/Vp de maior magnitude no grupo diabético ($2,42\pm 0,87$) *versus* controlos ($1,93\pm 0,34$), $p=0,013$, traduzindo pressão de enchimento do VE mais elevada no doente diabético, com maior risco de incremento na pressão capilar pulmonar.

No que concerne ao estudo do fluxo pulmonar, a velocidade máxima da onda S pulmonar, correspondente à sístole cardíaca, revelou-se semelhante em ambos os grupos, com valor médio de $0,63\pm 0,13\text{m.s}^{-1}$ em diabéticos *versus* $0,62\pm 0,09\text{m.s}^{-1}$ nos controlos. No entanto, o valor médio do pico máximo da onda D pulmonar, que acontece na fase de enchimento rápido do VE prolongando-se pela diastase, fase da diástole durante a qual as pressões entre a AE e o VE se encontram equilibradas, mostrou que a pressão no VE deverá estar aumentada, oferecendo resistência ao enchimento e elevando a velocidade da onda D. Os valores encontrados foram significativamente superiores no grupo com DMT2 ($0,53\pm 0,11\text{m.s}^{-1}$) *versus* controlos ($0,44\pm 0,06\text{m.s}^{-1}$). Como S se manteve praticamente sobreponível, a relação S/D resultou mais elevada no grupo controlo ($1,44\pm 0,21$) em comparação com o grupo de diabéticos ($1,23\pm 0,28$), $p=0,005$, mas sempre superior à unidade, o que atestou, apesar de tudo, em média, valores normais de pressão na AE, em repouso, mas mostrando tendência para aumento de pressão de AE nos doentes diabéticos. A velocidade máxima da onda A pulmonar não mostrou alterações ou diferenças valorizáveis entre os dois subgrupos (valor médio e desvio padrão idênticos: $0,31\pm 0,03\text{m.s}^{-1}$). A diferença entre a duração da onda A pulmonar ou retrógrada (A_r) e a da onda A mitral (A_m), correspondente à sístole da AE, revelou resultado inferior a zero na maioria dos casos, exceptuando três situações no grupo controlo (uma sem disfunção diastólica e duas com disfunção incipiente) e cinco situações no grupo de doentes diabéticos (três com disfunção diastólica incipiente e duas com disfunção diastólica Grau I). Todavia, desse total de 8 casos, 50% (4 casos) apresentaram resultado igual a zero. Não se evidenciou qualquer associação com padrão agravado de disfunção diastólica.



Na secção anterior, foram já referidos alguns dos resultados de *Doppler* tecidual, relativamente a e' e à razão E/e' . Aparecem assim representados nas Tabelas XXIII e XXXV, evidenciando reduzida capacidade para diagnosticar e classificar a disfunção diastólica no idoso face aos valores obtidos e, apenas de modo grosseiro e pontual, acrescentaram ajuda à caracterização do perfil de disfunção diastólica associada à diabetes.

Tabela XXXV. Perfil de *Doppler* tecidual, de *strain* e de *strain rate* (por *speckle tracking*) nos indivíduos com disfunção diastólica

| Estudo Doppler Tecidual, Strain, Strain Rate e Torção | SUB-GRUPOS COM DISFUNÇÃO DIASTÓLICA | | Valor de <i>P</i> |
|--|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| | Não diabéticos (<i>n</i> =21) | Diabéticos (<i>n</i> = 25) | |
| SIV: Em (e') (m/s) | 0,07 ± 0,02 | 0,08 ± 0,02 | ,261 |
| SIV: E/e' | 8,00 ± 3,39 | 8,55 ± 4,09 | ,625 |
| PL: Em (e') (m/s) | 0,09 ± 0,02 | 0,09 ± 0,03 | ,697 |
| PL: E/e' | 7,38 ± 3,90 | 7,52 ± 2,76 | ,886 |
| Strain 4C (%) | -18,79 ± 3,21 | -17,16 ± 3,00 | ,082 |
| Strain 2C (%) | -19,56 ± 4,19 | -18,72 ± 3,36 | ,452 |
| Strain 2CAo (%) | -20,76 ± 3,53 | -18,59 ± 3,69 | ,049* |
| Global Strain (%) | -19,70 ± 3,19 | -18,16 ± 2,85 | ,091 |
| GSR 4C onda S ($.s^{-1}$) | -1,01 ± 0,30 | -0,89 ± 0,21 | ,102 |
| GSR 4C onda E ($.s^{-1}$) | 0,89 ± 0,31 | 0,94 ± 0,21 | ,495 |
| GSR 4C onda A ($.s^{-1}$) | 1,05 ± 0,32 | 0,89 ± 0,33 | ,096 |
| GSR 2C onda S ($.s^{-1}$) | -1,02 ± 0,25 | -0,96 ± 0,21 | ,379 |
| GSR 2C onda E ($.s^{-1}$) | 0,89 ± 0,26 | 0,92 ± 0,32 | ,702 |
| GSR 2C onda A ($.s^{-1}$) | 1,15 ± 0,32 | 0,98 ± 0,26 | ,052 |
| GSR 2CAo onda S ($.s^{-1}$) | -1,12 ± 0,25 | -0,96 ± 0,19 | ,016* |
| GSR 2CAo onda E ($.s^{-1}$) | 0,96 ± 0,34 | 1,00 ± 0,33 | ,704 |
| GSR 2CAo onda A ($.s^{-1}$) | 1,15 ± 0,25 | 1,01 ± 0,36 | ,128 |
| Rotação do ápex (°) | 6,14 ± 3,99 | 3,27 ± 4,24 | ,023* |
| Rotação da base (°) | -2,46 ± 3,24 | -1,00 ± 3,76 | ,169 |
| Ângulo de Torção ou <i>twist</i> (°) | 8,73 ± 4,25 | 4,26 ± 4,11 | ,001* |
| Torção do VE (°/ cm) | 1,32 ± 0,45 | 1,02 ± 0,54 | ,056 |

Resultados apresentados em termos de média e desvio-padrão; aplicado *Teste-t de Student* com significado estatístico para $p < 0,05$ (*); *n*, número de indivíduos; GSR, Global Strain Rate; 4C, plano apical de 4 câmaras; 2C, plano apical de 2 câmaras; 2CAo, plano apical de eixo longo de 2 câmaras com aorta; VE, ventrículo esquerdo; SIV, septo interventricular; PL, parede lateral

Por se entender que a disfunção diastólica, tal como a própria insuficiência cardíaca diastólica, apenas caracteriza uma parte do ciclo cardíaco, indissociável portanto dos restantes componentes mecânicos e hemodinâmicos que determinam a função do VE, tem-se depositado alguma expectativa na introdução de novas tecnologias de imagem com capacidade para identificar alterações precoces e/ou ténues do comportamento ventricular esquerdo. No presente estudo, conforme já foi oportunamente referido no capítulo da metodologia, optou-se por avaliar, por *speckle tracking*, a deformabilidade miocárdica (*strain*) e a taxa dessa mesma deformabilidade no tempo (*strain rate*), incluindo ainda a rotação do ápex e da base do VE para determinação do ângulo de torção, de enrolamento ou *twist* (ápex - base) e cálculo da grandeza torção propriamente dita (esta relaciona o ângulo máximo de torção com o comprimento diastólico do VE). A existência ou não de alterações do desenrolamento (*untwist*) do VE e de índice pós-sistólico (componente tardio da contracção do VE, ocorrendo após encerramento da válvula Ao) foi determinada automaticamente pela *workstation*, durante o estudo de *strain*, mas

não constituiu objecto de análise quantitativa no presente trabalho. O valor do segundo parâmetro está ainda por definir, embora se adivinhe poder interferir com as propriedades lusitrópicas do VE, uma vez que este prolonga a sua contracção durante o período do ciclo cardíaco que deveria corresponder ao relaxamento isovolumétrico, deste modo encurtando-o e tornando-o porventura menos capaz de uma diástole eficaz.

Conforme apresentado na Tabela XXXV, verifica-se que o cálculo de *strain* em cada um dos três planos analisados mostrou valores médios dentro do normal em ambos os grupos, com valor absoluto acima de 15%, designando o sinal negativo (que normalmente precede esta percentagem) redução de dimensões sistólicas do segmento analisado relativamente ao estado inicial. No entanto, os valores médios são inferiores no grupo com DMT2, em termos de *strain longitudinal global*, $p=0,091$, de modo significativo quando analisado no plano apical de eixo longo de 2 câmaras com aorta ($-18,59\pm 3,69\%$ versus controlos $-20,76\pm 3,53\%$, $p=0,049$). Colocou-se assim, em evidência, a existência de perturbação segmentar da contractilidade miocárdica no subgrupo de diabéticos com disfunção diastólica, envolvendo sobretudo a parede antero-septal e posterior, e que não foi visível ou detectável com os métodos clássicos de *ecodopplercardiografia*.

Na avaliação do *strain rate global* (GSR) longitudinal e circular do ventrículo esquerdo, e em cada um dos três planos de abordagem já citados, consideraram-se as taxas de deformabilidade miocárdica máxima sistólica (onda S) e diastólica (onda E e onda A). Na Tabela XXXV, verifica-se que o valor médio do pico máximo das ondas S e A se apresentou consistentemente mais elevado no grupo controlo, onde o valor absoluto foi sempre superior a $1.s^{-1}$. A diferença apenas se tornou significativa para o valor do pico máximo da onda S no plano de 2 câmaras com aorta ($-1,12\pm 0,25.s^{-1}$ nos controlos versus $-0,96\pm 0,19.s^{-1}$ em diabéticos, $p=0,016$), o que corroborou o défice contráctil encontrado no diagrama de *strain* referente às paredes do VE abrangidas por esta incidência. Pelo contrário, no *strain rate global*, a onda E, relacionada com o enchimento rápido do ventrículo esquerdo, foi sistematicamente superior no grupo com diabetes, embora com valor médio inferior ou igual a $1.s^{-1}$. O valor de A excedeu sempre o de E, excepto no plano apical de 4 câmaras do grupo com diabetes, onde se assistiu ao inverso. Esta constatação sobrepôs-se, de algum modo, aos achados do *Doppler* do fluxo mitral, com razão E/A discretamente superior no grupo diabético (Tabela XXII), nomeadamente com disfunção diastólica (Tabela XXXIV), mas mantendo-se inferior a 1,0, tal como está descrito para indivíduos com idade mais avançada, nomeadamente após os 60 anos. Em qualquer dos casos, este último parâmetro não mostrou diferença significativa entre idosos diabéticos e não-diabéticos.

No grupo de DMT2 com disfunção diastólica, os ângulos de rotação da base e do ápex ficaram muito aquém dos valores obtidos no grupo controlo, de modo significativo para o movimento do ápex ($3,27\pm 4,24^\circ$ versus controlos ($6,14\pm 3,99^\circ$), com $p=0,023$, resultando num

ângulo de torção também de menor amplitude ($4,26 \pm 4,11^\circ$ na população diabética *versus* $8,73 \pm 4,25^\circ$ em não-diabéticos, com $p=0,001$). O compromisso da torção propriamente dita foi também mais expressivo para os diabéticos com disfunção diastólica. Nestes, frequentemente a rotação do ápex seguia a da base, sem qualquer componente de rotação no sentido contrário (padrão sugestivo de cardiomiopatia).

f) Correspondência entre clínica e achados laboratoriais (laboratório de patologia clínica e de ecocardiografia)

Na análise individual das diversas situações do grupo controlo, apenas em três casos era referida história de cansaço para grandes esforços e/ou edemas discretos dos membros inferiores, mas sem outras queixas subjectivas ou alterações objectivas. Relativamente a essas situações, o índice de Tei atingiu valores entre 0,51 e 0,61 e o exame de ecocardiograma e *Doppler* convencionais exibiram valores estruturais e de função dentro da média do grupo. Recorrendo ao *Doppler* tecidual, de acordo com os critérios das *guidelines* internacionais, dois indivíduos apresentaram disfunção diastólica Grau I e um disfunção Grau II. Através da tecnologia de *speckle tracking*, encontrou-se, num dos dois primeiros casos, *strain* longitudinal sistólico de $-15,7\%$, duas áreas a nível do SIV com valores de *strain rate* abaixo do normal e compromisso de torção ($0,33^\circ \cdot \text{cm}^{-1}$). Relativamente aos outros dois casos, um deles, também com disfunção diastólica Grau I, mostrou razoável *strain* global ($-22,7\%$), três segmentos com *strain rate* ligeiramente diminuído, localizados sobretudo ao SIV, e uma torção de $2,3^\circ \cdot \text{cm}^{-1}$; no indivíduo com disfunção diastólica Grau II, encontrou-se *strain* global normal ($-21,5\%$) mas múltiplos segmentos com redução de magnitude do *strain rate* e uma torção de $1,03^\circ \cdot \text{cm}^{-1}$. No geral, a PCR rondou valores de $0,14 \text{ mg/dl}$, $0,53 \text{ mg/dl}$ e $0,57 \text{ mg/dl}$ respectivamente; a elastase sérica situou-se entre $32,227 \text{ ng/ml}$ e $39,885 \text{ ng/ml}$; o BNP atingiu $107,7 \text{ pg/ml}$, $408,4 \text{ pg/ml}$ e $84,4 \text{ pg/ml}$ em cada um dos casos relatados, correspondendo o valor mais elevado ao segundo caso, com disfunção diastólica Grau I. A microalbuminúria foi de 8 mg/L , $10,5 \text{ mg/L}$ e $30,4 \text{ mg/L}$, relativamente às situações descritas.

De entre os restantes 29 idosos não-diabéticos e assintomáticos, apenas 1 apresentava função diastólica normal, segundo critérios das *guidelines* internacionais já referidas. Encontrou-se disfunção diastólica Grau I em 24 elementos e de Grau II apenas em 6. No geral, foi comum a detecção de um ou mais segmentos com *strain* e/ou *strain rate* diminuídos, bem como perturbações da torção (rotação pouco ampla e arrastada do ápex e da base, por vezes praticamente inexistente, ou ainda ausência de rotação da base ou do ápex, limitando-se um deles a acompanhar o movimento do outro componente de torção), anomalias do movimento de *untwist* (tardio, arrastado ou mesmo ausente) e do *índice pós-sistólico* (mais amplo e tardio que o normal). Salienta-se que estas alterações ecocardiográficas foram manifestamente mais frequentes e mais graves no grupo de doentes com DMT2.

Os 17 casos controlo com índice de Tei superior à média do respectivo grupo (contra apenas 13 casos no grupo diabético) condicionaram valor médio superior deste índice no grupo não-diabético contrariando, em certa medida, a impressão colhida através do valor de FEjVE e as previsões e hipóteses iniciais do estudo. Apesar de assintomáticos, o índice de prestação cardíaca global aparece ligeiramente elevado comparativamente com o do grupo diabético; estes, por seu lado, comportaram-se de modo mais homogéneo nas alterações já enunciadas e que afectavam sobretudo a função diastólica, mas também o *strain*, o *strain rate*, a torção e o *untwist* do VE.

No grupo com DMT2, 14 indivíduos apresentavam cansaço para grandes esforços e/ou edemas ligeiros a moderados dos membros inferiores: nove enquadrar-se-iam no Grau I de disfunção diastólica enquanto apenas cinco se encontrariam em Grau II; por outro lado, salienta-se que, dentro dos 19 restantes, assintomáticos, se encontravam três casos de disfunção diastólica Grau II e um de Grau III, correspondendo os demais a disfunção Grau I.

Como parece notório pelos exemplos supracitados, a intensidade das manifestações clínicas não acompanhou a gravidade das alterações ecocardiográficas, sobretudo nos estadios iniciais de disfunção cardíaca, situação que também se verifica frequentemente em relação à fracção de ejeção do VE.

g) Tecnologias inovadoras - resultados complementares

A análise do *strain* longitudinal do VE detectou pequenas zonas de alteração de cinética segmentar (hipocinésia, acinésia ou discinesia) em 9 controlos (26.5%), mesmo em repouso (Figura 16), bem como diminuição do pico de *strain rate* sistólico em 18 casos (52,9%) (Figura 17) e presença de índice pós-sistólico anómalo em 25 indivíduos (73.5%), a reflectir o prolongamento da contracção do VE para além do momento de encerramento da válvula aórtica. A torção do VE apresentou-se aparentemente ineficaz em 15 casos (44.1%).

Estes distúrbios não tinham sido evidenciados pela técnica ecocardiográfica convencional e mostram que, mesmo com fracção de encurtamento e fracção de ejeção normais, a função sistólica do VE pode estar já substancialmente afectada na idade avançada. Aliás, o valor médio relativamente baixo da fracção de ejeção, perto do limiar inferior do normal, e o aumento do índice de Tei revelam alguma perturbação da sístole do VE, a traduzir possíveis modificações da fisiologia de contracção cardíaca com a idade.

O compromisso da distensibilidade das paredes do VE foi evidenciado em 30 dos 34 ecocardiogramas efectuados no grupo de idosos não-diabéticos (88.2%) quer através da alteração dos parâmetros clássicos (E/A, TRI e TDE) quer por diminuição de Vp com aumento da razão E/Vp ou ainda por segmentos do VE com valor de *strain rate* diastólico inferior, evidenciando alterações focais do relaxamento da parede ventricular esquerda.

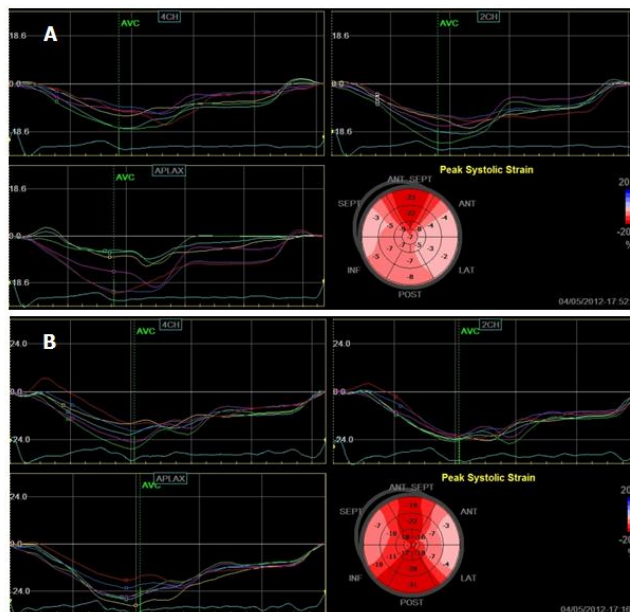


Figura 16.

- A-** Representação gráfica do pico de *strain* sistólico do VE no indivíduo idoso diabético evidenciando alguns segmentos francamente hipocinéticos
- B-** Representação gráfica do pico de *strain* sistólico do VE no indivíduo idoso não-diabético mostrando contracção mais uniforme de todos os segmentos
4CH, plano de 4 câmaras; *2CH*, plano de 2 câmaras; *APLAX*, plano de eixo longo 2 câmaras com aorta; *AVC*, encerramento da válvula aórtica.

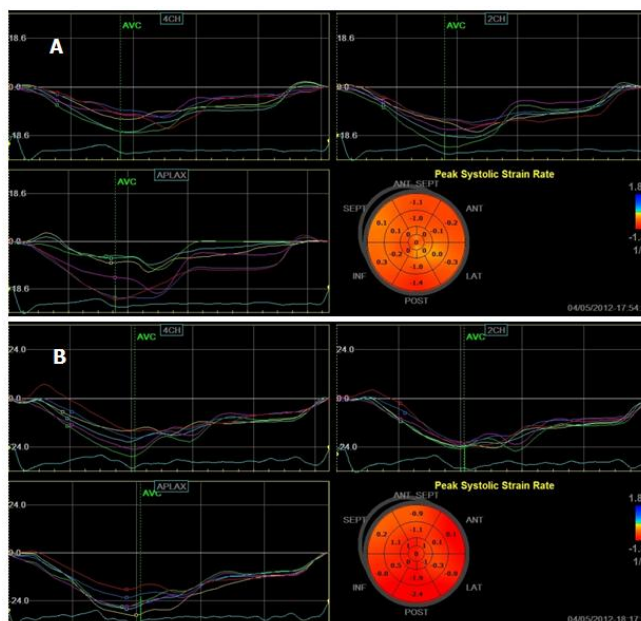


Figura 17.

- A-** Representação gráfica do pico de *strain rate* sistólico do VE no indivíduo idoso diabético evidenciando alguns segmentos marcadamente hipocinéticos.
- B-** Representação gráfica do pico de *strain rate* sistólico do VE no indivíduo idoso não-diabético mostrando contracção mais uniforme de todos os segmentos
4CH, plano de 4 câmaras; *2CH*, plano de 2 câmaras; *APLAX*, plano de eixo longo 2 câmaras com aorta; *AVC*, encerramento da válvula aórtica

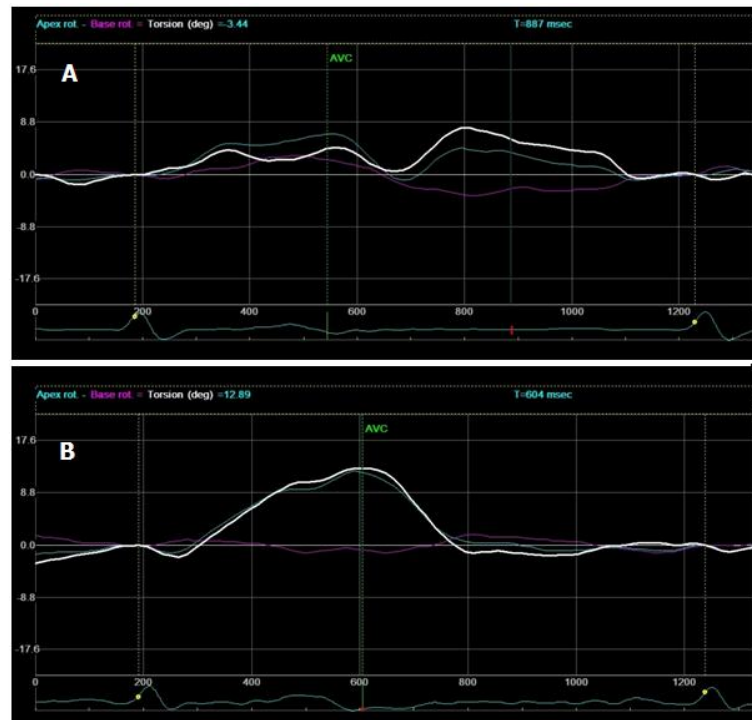


Figura 18.

- A-** Representação gráfica da torção do VE no indivíduo idoso diabético evidenciando grave perturbação do *twist* e do *untwist*. Ápex e base rodam no mesmo sentido, tornando ineficaz a torção
- B-** Representação gráfica da torção do VE no indivíduo idoso não-diabético mostrando predomínio da rotação do ápex e diminuição acentuada da rotação da base
Apex rot, rotação do ápex; Base rot, rotação da base; Torsion, torção; AVC, encerramento da válvula aórtica

No grupo de indivíduos com diabetes, onde 12 indivíduos (40.6%) apresentavam segmentos de acentuada redução do *strain* longitudinal do VE (Figura 16) e *strain rate* sistólico marcadamente abaixo do normal em 12 (50%) dos casos (Figura 17), a fracção de ejeccção foi significativamente inferior embora dentro de valores considerados aceitáveis e apesar de fracção de encurtamento normal e valor de índice de Tei apenas ligeiramente inferior ao controlo. A torção, marcadamente afectada neste grupo (Figura 18), mostrava alterações em 23 dos 32 exames realizados (71.9%), com perfis anómalos variados, sendo predominante a pequena amplitude, o atraso e o arrastamento, a rotação de ápex e base no mesmo sentido (sem torção) e a ausência de *untwist*. A existência de índice pós-sistólico notável ocorreu em 25 indivíduos (78.1%). Ainda neste grupo, 29 sujeitos (90.6%) exibiam alterações de relaxamento e de distensibilidade de alguns dos segmentos do VE, manifestas através de taxas de *strain rate* diastólico inferiores ao normal, encurtamento de $V_p < 45\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ e ainda aumento da razão $E/V_p > 1.5$.

h) Associações encontradas entre os principais parâmetros analisados

No contingente global de indivíduos, destacaram-se algumas correlações significativas, como sejam: entre **idade** e PP ($r=0,334$; $p=0,06$), IMC ($r=-0,291$; $p=0,017$), FEjVE ($r=0,395$; $p=0,001$), velocidade de A pulmonar ($r=-0,261$; $p=0,003$); entre **IMC** e FEjVE ($r=-0,343$; $p=0,004$), GS ($r=0,382$; $p=0,002$), GSR_S ($r=0,310$; $p=0,014$), GSR_E ($r=0,394$; $p=0,001$), GSR_A ($r=0,318$; $p=0,009$); entre **HbA_{1c}** e GS ($r=0,279$; $p=0,023$), GSR_S ($r=-0,251$; $p=0,042$), E/Vp ($r=0,254$; $p=0,038$); entre **PP** e glicemia em jejum ($r=0,276$; $p=0,024$), glicemia pós-prandial ($r=0,244$; $p=0,047$), PAS ($r=0,839$; $p<0,001$), GSR_A ($r=0,249$; $p=0,044$), GSR_E ($r=0,265$; $p=0,032$); entre **PAS** e Glic_{jj} ($r=0,276$; $p=0,024$), Glic_{pp} ($r=0,279$; $p=0,022$), GSR_E ($r=0,284$; $p=0,021$); entre **FEjVE** e MVE ($r=-0,308$; $p=0,011$); entre **ângulo de torção do VE** e Glic_{pp} ($r=-0,308$; $p=0,012$), S/D ($r=0,296$; $p=0,016$); entre **torção do VE** e S/D ($r=0,261$; $p=0,034$), IAE ($r=0,267$; $p=0,030$); entre **elastase** e ICA ($r=-0,259$; $p=0,034$); entre **BNP** e FC ($r=-0,256$; $p=0,036$), colesterol total ($r=0,268$; $p=0,028$), E/A ($r=0,583$; $p<0,001$). Os valores de *strain* correlacionaram-se fortemente com os de *strain rate*, a nível de todos os segmentos do VE.

Analisando os parâmetros ecocardiográficos que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre diabéticos e não-diabéticos, com especial destaque para os componentes de torção do VE, regista-se a representação gráfica das divergências encontradas (Gráficos 13 a 17). Por se suporem associados ao desempenho do VE, no Gráfico 18 ilustram-se também os níveis séricos de elastase e de BNP.

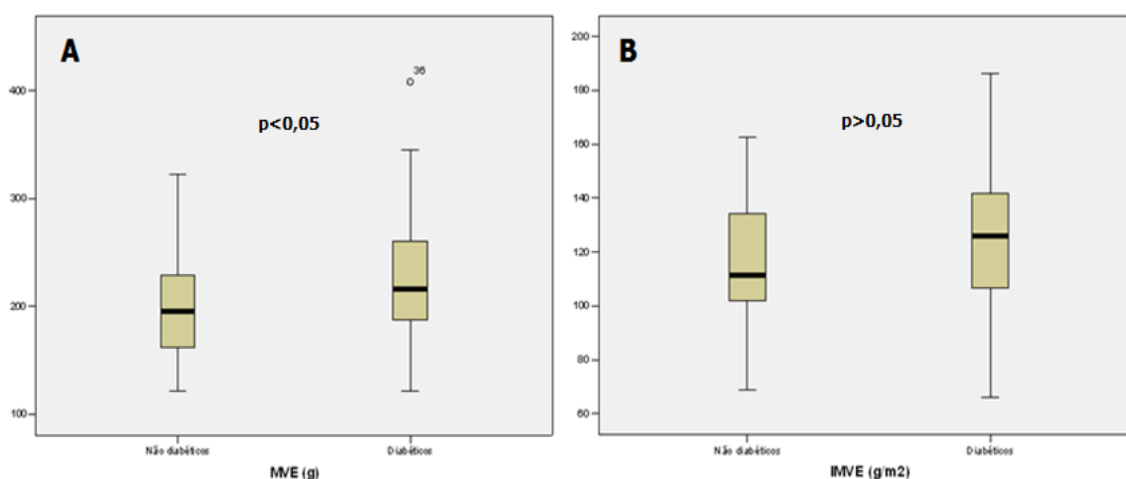


Gráfico 13. Massa Ventricular Esquerda (A) e Índice de Massa Ventricular Esquerda (B) em indivíduos controlo e com DMT2

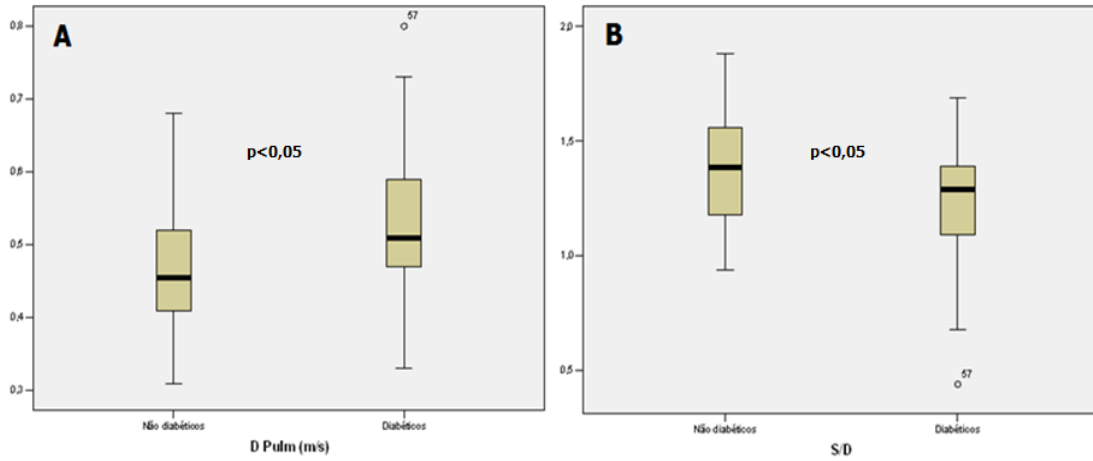


Gráfico 14. Onda D do fluxo venoso pulmonar (**A**) e razão S/D (**B**) em indivíduos controlo e com DMT2

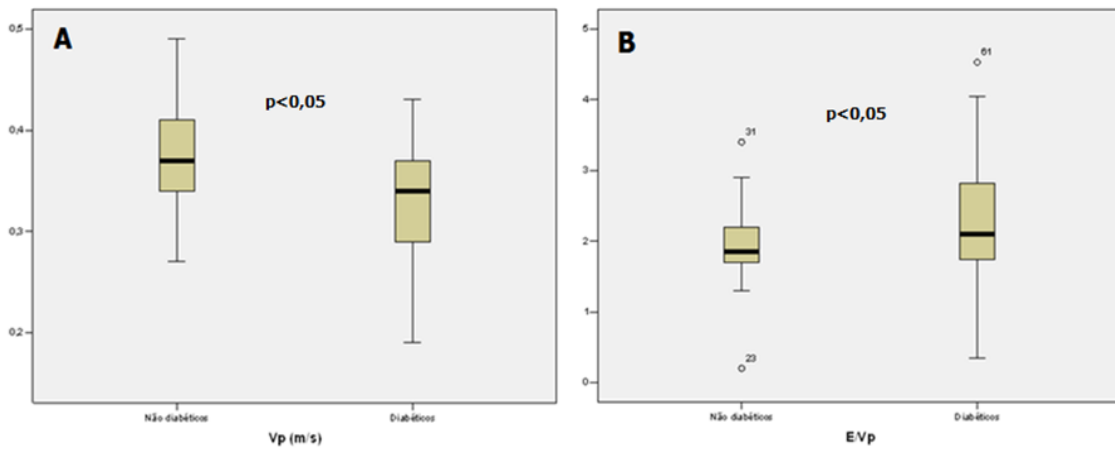


Gráfico 15. Velocidade de propagação do fluxo intraventricular (Vp) em modo-M cor (**A**) e razão E/Vp (**B**) em indivíduos controlo e com DMT2

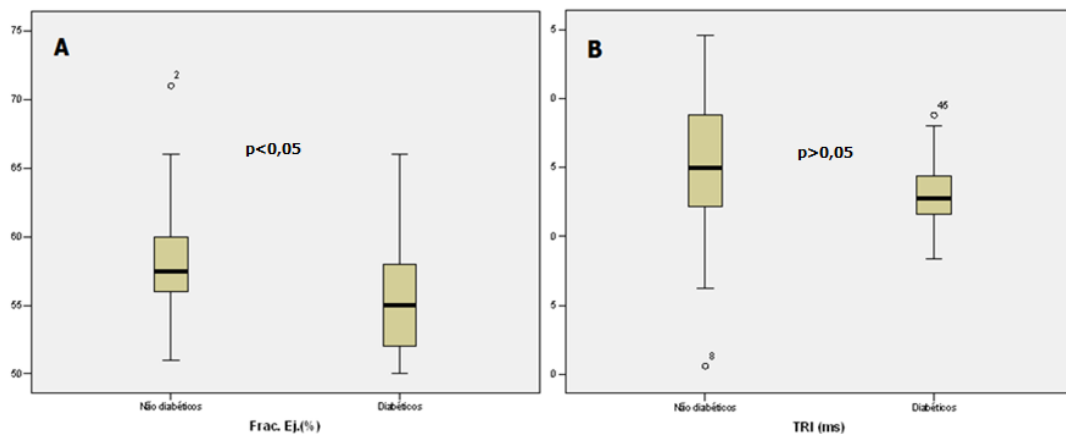


Gráfico 16. Fração de ejeção (**A**) e tempo de relaxamento isovolumétrico (**B**) em indivíduos controlo e com DMT2

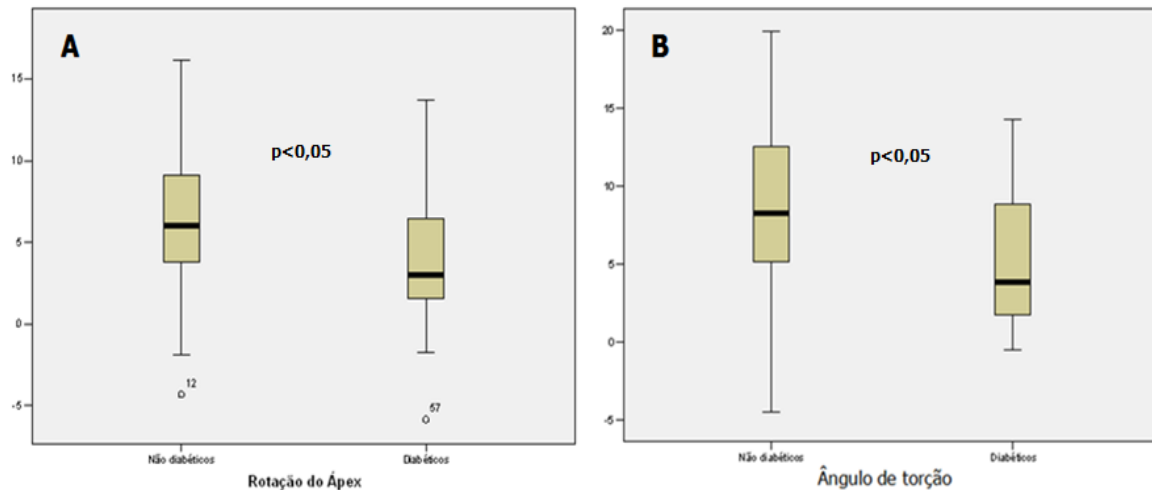


Gráfico 17. Rotação do ápex do VE (A) e ângulo de torção do VE (B) em indivíduos controlo e com DMT2

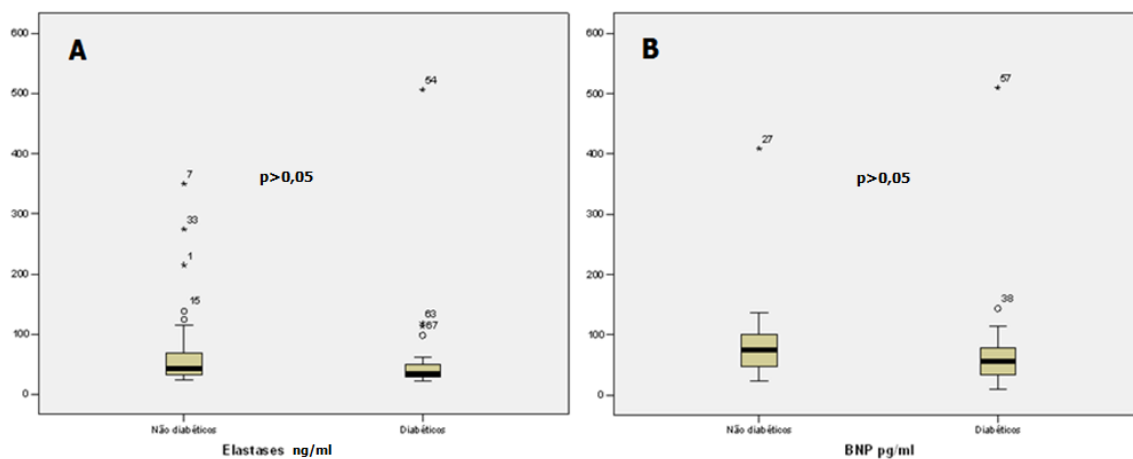


Gráfico 18. Níveis séricos de elastase (A) e de BNP (B) em indivíduos controlo e com DMT2

✓ Grupos iniciais

No geral, no grupo dos indivíduos não-diabéticos, existiu correlação positiva entre o pico máximo de *rotação do ápex* e o *ICA* ($r=0,365$; $p=0,034$). A correlação da *torção* com a rotação do *ápex* ($r=0,880$; $p<0,001$) foi mais expressiva do que com a da *base* ($r=-0,470$; $p=0,005$). Manteve-se sempre, quer em ambos os grupos quer nos subgrupos que deles derivaram, maior interdependência da *torção* com a *rotação do ápex* do que com a *rotação da base*. Existiu ainda correlação significativa e negativa entre o pico máximo de *rotação da base* e a *microalbuminúria* ($r=-0,355$; $p=0,040$). Considerando agora os parâmetros de estrutura e função do VE, encontrou-se correlação significativa entre o pico máximo de *rotação do ápex* e *FE_{VE}* ($r=0,366$; $p=0,034$). Neste grupo, também se evidenciou correlação positiva entre o *IMC* e o *PC* ($r=0,654$; $p<0,001$). A *hemoglobina glicosilada A_{1c}* mostrou correlação positiva apenas com o valor de *trigliceridemia* ($r=0,371$; $p=0,031$). Nos controlos, a *PAS* evidenciou correlação positiva com a *glicemia pós-*

prandial ($r=0,423$; $p=0,013$), o que não se verificou no outro grupo; também se correlacionou com o colesterol *HDL* ($r=0,343$; $p=0,047$). A *PAD* correlacionou-se com o colesterol *não-HDL* ($r=0,507$; $p=0,002$) e com o colesterol *LDL* ($r=0,508$; $p=0,002$). Ainda no grupo controlo, o *TDE* correlacionou-se positivamente com outros parâmetros como *TRI* ($r=0,559$; $p=0,001$) e *I. Tei* ($r=0,401$; $p=0,019$), e negativamente com *E/Vp* ($r=-0,351$; $p=0,042$), *E/A* ($r=-0,514$; $p=0,002$) e *D* pulmonar ($r=-0,373$; $p=0,030$). Para além do *TDE*, a razão *E/A* só se correlacionou com o *I. Tei* ($r=-0,381$; $p=0,026$) e com *E/Vp* ($r=0,352$; $p=0,041$). Por sua vez, o *TRI* apresentou correlação positiva com *TCI* ($r=0,405$; $p=0,018$), embora correlação negativa com *D* pulmonar ($r=-0,536$; $p=0,001$). Conforme já referido, o *ITEi* mostrou correlação positiva com *TDE*, mas negativa com *Vp* ($r=-0,352$; $p=0,041$), onda *S* ($r=-0,359$; $p=0,037$) e *D* ($r=-0,353$; $p=0,041$) pulmonares e *E/A* ($r=-0,381$; $p=0,026$). As velocidades máximas de *D* e *S* pulmonares correlacionaram-se positivamente entre si ($r=0,415$; $p=0,015$), apresentando a razão *S/D* correlação mais forte com *D* ($r=-0,591$; $p<0,001$) do que com *S* ($r=0,473$; $p=0,005$). A velocidade máxima de *A* pulmonar não mostrou qualquer correlação significativa com os parâmetros ecocardiográficos atrás mencionados. A *FC* mostrou correlação negativa com *DdVE* ($r=-0,403$; $p=0,18$) e *DsVE* ($r=-0,492$; $p=0,003$). A espessura do *SIV* correlacionou-se positivamente com a da parede posterior do *VE* ($r=0,351$; $p=0,042$) e negativamente com a *FEjVE* ($r=-0,358$; $p=0,038$). Ambos os diâmetros da cavidade ventricular esquerda se correlacionaram positivamente ($r=0,864$; $p<0,001$) e o diâmetro sistólico negativamente com a fracção de encurtamento ($r=-0,356$; $p=0,039$). O índice *AE* não mostrou qualquer correlação com os parâmetros atrás descritos.

No grupo com *diabetes*, não foram encontradas correlações entre a *rotação da base*, do *ápex* ou da *torção* com *IMC*, *PC*, *ICA*, idade, glicemia em jejum ou restantes parâmetros bioquímicos. Contudo, tal como no grupo sem diabetes, o resultado da *torção* pareceu depender mais do movimento de rotação do *ápex* ($r=0,825$; $p<0,001$) do que da *base* ($r=-0,489$; $p=0,004$). Não se encontrou relação entre a *torção* ou qualquer dos seus componentes com as dimensões do *SIV*, da *PPVE*, do *DdVE*, do *DsVE*, a *FEjVE*, a *FenVE*, ou o índice *AE*. Do mesmo modo, a *FC* também não se correlacionou com nenhum dos anteriores parâmetros. O *PC* e a razão *PC/PA* correlacionaram-se, de forma positiva, com o *IMC* (respectivamente $r=0,832$; $p<0,001$ e $r=0,483$; $p=0,004$) e este inversamente com a idade ($r=-0,395$; $p=0,023$). A *PAS* e a *PAD* correlacionaram-se positivamente entre si no grupo de doentes diabéticos ($r=0,607$; $p<0,001$) mas não nos controlos. Apenas existiu correlação entre o colesterol *não-HDL* e o colesterol *LDL* ($r=0,901$; $p<0,001$) mas não com os triglicérideos. Todavia, ambas as fracções aterogénicas do colesterol, *LDL* e *não-HDL*, se correlacionaram positivamente com a *PCR* (respectivamente: $r=0,374$; $p=0,032$ e $r=0,400$; $p=0,021$), a qual não apresentou qualquer outra correlação significativa no âmbito do presente estudo, e com *BNP* (colesterol *LDL*: $r=0,467$; $p=0,006$ e *não-HDL*: $r=0,466$; $p=0,006$). Neste grupo, encontrou-se ainda correlação negativa entre o valor de *trigliceridemia* e *colesterol HDL* ($r=-0,436$; $p=0,011$). Nestes doentes, *E/A* mostrou correlação positiva com *E/Vp* ($r=0,487$; $p=0,004$) e *D* pulmonar ($r=0,597$; $p<0,001$),

negativa com S pulmonar ($r=-0,379$; $p=0,030$) e S/D ($r=-0,659$; $p<0,001$). O TCI e o TRI correlacionaram-se positivamente entre si ($r=0,498$; $p=0,003$), como esperado. Vp e E/Vp mostraram correlação com D pulmonar (respectivamente, $r=-0,346$; $p=0,048$ e $r=0,583$; $p<0,001$). Assistiu-se ainda à interdependência entre D e A pulmonares ($r=0,381$; $p=0,029$). O SIV correlacionou-se positivamente com a espessura da parede posterior ($r=0,697$; $p<0,001$), o $DdVE$ ($r=0,383$; $p=0,028$) e o IAE ($r=0,391$; $p=0,024$). A $PPVE$ correlacionou-se ainda, de modo positivo, com $DdVE$ ($r=0,491$; $p=0,004$), $DsVE$ ($r=0,598$; $p<0,001$), IAE ($r=0,441$; $p=0,010$) e, de forma negativa, com a $FEnVE$ ($r=-0,360$; $p=0,040$). Ambos os diâmetros do VE se correlacionaram positivamente entre si ($r=0,800$; $p<0,001$) e com o IAE ($r=0,419$; $p=0,015$ para o $DdVE$ e $r=0,528$; $p=0,002$ para o $DsVE$); o $DsVE$ ainda se correlacionou, mas negativamente, com a $FEjVE$ ($r=-0,350$; $p=0,046$) e a $FEnVE$ ($r=-0,627$; $p<0,001$).

✓ Subgrupos com disfunção diastólica

Considerando agora os dois subgrupos de disfunção diastólica, de indivíduos com e sem diabetes, foi encontrada correlação significativa e negativa entre o pico máximo de *rotação do ápex* e a *idade* no grupo dos controlos ($r=-0,457$; $p=0,034$) e entre o pico máximo de *rotação da base* e a *microalbuminúria* ($r=-0,441$; $p=0,045$). Encontrou-se ainda correlação significativa e positiva entre o pico máximo de *rotação da base* e a *fracção de ejeção* ($r=0,471$; $p=0,031$) mas negativa entre a *torção* e a *fracção de ejeção* ($r=-0,501$; $p=0,021$); existiu correlação significativa e negativa entre a torção do VE e o TCI no grupo controlo com disfunção diastólica ($r=-0,507$; $p=0,019$). Não se encontraram outras correlações da *torção* ou de qualquer dos seus componentes principais relativamente à FC , ao SIV , à $PPVE$, ao $DdVE$, ao $DsVE$, IAE , $FEjVE$, $FEnVE$, MVE , $IMVE$, TDE , TRI , *índice de Tei*, Vp , E/Vp , A/E , velocidade máxima das ondas S , D , e A pulmonares ou razão S/D , quer em diabéticos quer em controlos. A *glicemia* em jejum apresentou correlação positiva com o IMC ($r=0,604$; $p=0,004$) e o PC ($r=0,468$; $p=0,032$), mas não com a razão PC/PA ($r=0,426$; $p=0,054$). Neste subgrupo, as restantes correlações encontradas, relativamente aos indicadores metabólicos e inflamatórios, sobrepunham-se às do grupo inicial. Quanto aos parâmetros cardíacos, a FC correlacionou-se negativamente com o $DsVE$ ($r=-0,491$; $p=0,024$) mas apenas no grupo controlo. A espessura do SIV correlacionou-se negativamente com a $FEjVE$ ($r=-0,561$; $p=0,008$). No subgrupo não-diabético com disfunção diastólica, o $IMVE$ apresentou correlação negativa com a velocidade máxima de A pulmonar ($r=-0,487$; $p=0,025$) mas não no grupo com diabetes. A MVE não se correlacionou com nenhuma das grandezas atrás mencionadas, em qualquer dos subgrupos. Nos controlos, existiu correlação significativa e negativa entre TDE e E/A ($r=-0,671$; $p=0,001$), entre TDE e E/Vp ($r=-0,455$; $p=0,038$). A razão E/A não mostrou outras interdependências. Existiu correlação negativa entre o $I.Tei$ e Vp ($r=0,485$; $p=0,026$) mas somente neste grupo. Vp apenas se correlacionou com S pulmonar no subgrupo controlo ($r=0,436$; $p=0,048$).

No grupo de diabéticos, destacaram-se-se como significativas a correlação entre o pico máximo de *rotação da base* e a razão *PC/PA* ($r=0,427$; $p=0,033$) e a correlação negativa entre o *TCI* e a *rotação do ápex* ($r=-0,399$; $p=0,048$). Não se encontraram outras correlações da torção ou de qualquer dos seus componentes relativamente à *FC*, ao *SIV*, à *PPVE*, ao *DdVE*, ao *DsVE*, *IAE*, *FEjVE* ou *FEnVE*. Neste grupo, foi significativa a correlação entre *IMC* e *PC* ($r=0,840$; $p<0,001$) bem como entre *IMC* e razão *PC/PA* ($r=0,544$; $p=0,004$); a glicemia em jejum não mostrou qualquer correlação com as grandezas antropométricas avaliadas. Neste subgrupo de diabéticos com disfunção diastólica, há a referir que a *hemoglobina A_{1c}* não se correlacionou com a *fructosamina* mas continuou a apresentar correlação com a *glicemia 2 horas* após refeição ($r=0,391$; $p=0,048$); encontrou-se ainda interdependência positiva entre os valores de *PAS* e *PAD* ($r=0,655$; $p<0,001$), correlação negativa entre colesterol *HDL* e *PCR* ($r=-0,406$; $p=0,040$), positiva entre *colesterol não-HDL* e *BNP* ($r=0,616$; $p=0,001$) e entre *colesterol LDL* e *BNP* ($r=0,580$; $p=0,002$). Somente neste grupo se encontraram correlações entre *magnesiemia* e outros parâmetros, como a *hemoglobina A_{1c}* ($r=-0,495$; $p=0,010$), *colesterolemia LDL* ($r=-0,396$; $p=0,045$) e *trigliceridemia* ($r=0,457$; $p=0,019$). A espessura do *SIV* correlacionou-se positivamente com *PPVE* ($r=0,727$; $p<0,001$), *DdVE* ($r=0,423$; $p=0,031$), *DsVE* ($r=0,401$; $p=0,043$) e *IAE* ($r=0,424$; $p=0,031$). A espessura da *PPVE* apenas no grupo com diabetes mostrou correlações significativas: *DdVE* ($r=0,505$; $p=0,009$), *DsVE* ($r=0,638$; $p<0,001$), *IAE* ($r=0,482$; $p=0,013$), *FEnVE* ($r=-0,400$; $p=0,043$). O *DdVE*, para além das correlações já apontadas (*SIV* e *PPVE*), e ainda a forte correlação com o *DsVE* ($r=0,798$; $p<0,001$), apresentou como significativa aquela que o liga ao *IAE* ($r=0,429$; $p=0,029$). O *DsVE* obteve correlação positiva com o *SIV*, a *PPVE*, o *DsVE*, o *IAE* ($r=0,567$; $p=0,003$), a *FEjVE* ($r=-0,479$; $p=0,013$) e a *FEnVE* ($r=-0,624$; $p=0,001$). O *IAE* apresentou correlações significativas e positivas com o *SIV*, a *PPVE*, o *DdVE* e o *DsVE*. No subgrupo diabético, o *TDE* não apresentou correlações significativas com os restantes parâmetros de ecocardiograma e *Doppler* convencionais. A razão *E/A* correlacionou-se de forma positiva com *E/Vp* ($r=0,510$; $p=0,008$) e *D* pulmonar ($r=0,632$; $p=0,001$), mas negativa com *S* pulmonar ($r=-0,478$; $p=0,014$) e *S/D* ($r=-0,700$; $p<0,001$), existindo ainda correlação positiva entre *E/Vp* e *D* pulmonar ($r=0,610$; $p=0,001$). O *TRI* e o *TCI* correlacionaram-se positivamente entre si apenas neste subgrupo ($r=0,456$; $p=0,019$).

4.3 Discussão

4.3.1 Considerações gerais

O facto da população estudada englobar indivíduos com mais de 65 anos, num país onde o estudo do envelhecimento data de há poucos anos e sem que tivesse sido estruturado um programa de prevenção primária do mau envelhecimento – não obstante o dealbar de uma real inversão da distribuição etária da população por aumento exponencial do número de pessoas de idade avançada nos últimos decénios – tornou difícil a selecção de pessoas completamente “saudáveis” para os controlos. A prevalência de patologia osteoarticular degenerativa e nomeadamente de HTA, entre outras, é bastante elevada neste escalão etário tal como demonstrado em vários estudos nacionais (VALSIM,^{87,140} PAP,⁸⁵ AMÁLIA⁶³), atingindo elementos de ambos os grupos, diabéticos e não-diabéticos. A HTA acompanha quase sempre a DMT2, em cerca de 70 a 80% dos casos,^{106,480} situação igualmente frequente em idosos (2/3 dos indivíduos com mais de 60 anos e 3/4 dos que têm mais de 75 anos apresentam HTA sistólica),^{102,468} pelo que se optou por não excluir os casos de pressão arterial elevada o que, de certo modo, terá ajudado a nivelar as alterações entre os dois grupos, induzidas por este factor.

Embora alguns estudos tenham conseguido seleccionar doentes diabéticos normotensos ou mesmo hipotensos em relação aos controlos,^{231-234,277,279} esses apresentavam no geral idades inferiores aos 65 anos, glicemias razoavelmente controladas no momento, ou coexistência de neuropatia. Vários trabalhos demonstraram a existência de pressão arterial mais elevada (quer sistólica quer diastólica) em doentes diabéticos mal controlados, associada aos efeitos da hiperglicemia (aguda ou crónica), decorrente da carência absoluta de insulina ou secundária a insulinoopenia relativa com deficiente captação periférica de glicose,^{481,482} fenómeno enquadrado frequentemente na *síndrome X* ou *síndrome plurimetabólica*.^{200,201} Também presente em pessoas de idade avançada, tais como as do estudo, a prevalência da síndrome tende contudo a diminuir nos muito velhos (camada mais idosa, a partir dos 85 anos),^{87,140} não se sabendo se por involução fisiológica do teor de massa adiposa se por selecção favorável daqueles indivíduos que conseguiram manter ao longo da vida características antropométricas sem grande desvio da normalidade, resultantes de um contexto genético propício associado a um estilo de vida saudável.

Se por um lado, e em parte, a pluripatologia e a polimedicação associadas à idade puderam homogeneizar ambas as amostras, deixando como diferença fundamental a existência ou não de DMT2, por outro lado, será de se considerar alguma influência dessas duas componentes na história natural das alterações metabólicas encontradas e sua repercussão sobre o desempenho cardíaco. Efectivamente, tratando-se de um estudo observacional, pretendeu espelhar a realidade clínica ao avaliar os condicionantes fisiopatológicos da idade avançada sobre a função do VE, tendo em conta a frequente coexistência de DMT2.²⁵

Dentro do grupo de indivíduos diabéticos, o tempo decorrido desde a data do diagnóstico até à realização do estudo foi bastante variável, entre 1 a 33 anos, com média rondando os 14 anos (valor sobreponível ao da *moda* e ao da *mediana*), mas sem manifesta evidência de complicações micro- ou macrovasculares, o que se poderá atribuir ao eventual cuidado no controlo metabólico ao longo do tempo, sobretudo para aqueles com doença mais prolongada, ou ainda a determinantes genéticos ditos “protectores”.

O uso de antidiabéticos orais é mais um factor a ter em conta, não sendo de excluir algum possível efeito destas drogas, directo ou indirecto, sobre o funcionamento cardíaco,^{55,222,298-300} para além da sua acção hipoglicemiante. Estão descritos efeitos inotrópicos e antiarrítmicos relativamente ao grupo das sulfonilureias.^{297,300} No que respeita à metformina, não se tem verificado repercussão hemodinâmica apreciável se cumpridas as indicações e contra-indicações para o seu uso.^{298,299,484} Contudo, os insulinosensibilizadores como as glitazonas poderão exercer algum efeito sobre a pressão arterial e retenção hídrica, favorecendo manifestações clínicas de insuficiência cardíaca⁴⁸⁵ – apenas 4 indivíduos estavam medicados com agentes farmacológicos deste grupo. Trabalhos com as incretinas têm demonstrado algum benefício na utilização da glicose pelo coração, com melhoria do seu desempenho (de qualquer modo, apenas seis diabéticos tomavam esta medicação).⁴⁸⁶ Também a algumas estatinas é reconhecida influência favorável sobre o desempenho cardíaco.⁴⁸⁷ O facto de haver medicação em curso, sobretudo a que distinguia os dois grupos, dirigida sobretudo ao controlo da glicemia, suscita alguma precaução na interpretação dos dados colhidos; configura, no entanto, uma realidade clínica efectiva já que não seria eticamente aceitável privar os indivíduos com diabetes de um adequado controlo metabólico. Os resultados obtidos reflectem, em parte, esta intervenção, levando a supor que, mesmo na idade avançada ou apesar da idade avançada, a preocupação com o equilíbrio metabólico poderá constituir um real benefício, uma vez que estes idosos viveram com a doença vários anos sem evidenciar complicações.

Na maioria dos trabalhos até à data realizados, tem sido focado apenas um ou outro dos aspectos aqui tratados o que de certo modo limita a capacidade de interpretação e de compreensão do fenómeno em análise, que é obrigatoriamente multidimensional e complexo.

4.3.2. Perfil demográfico, clínico e metabólico

Os dois grupos de idosos, com e sem diabetes, possuíam características socio-demográficas, hábitos de vida, comorbilidades e esquemas terapêuticos muito semelhantes (exceptuando o uso de anti-hiperglicémicos orais no grupo com diabetes). Globalmente, apresentavam excesso ponderal (quase a atingir a obesidade grau I),⁴⁸⁸ situação frequente no escalão etário visado e em diabéticos tipo 2.^{200,201,463,489} Diferiam apenas significativamente no valor elevado do perímetro da cintura, preponderante no sexo feminino para ambos os grupos, bem como no do índice cintura/anca (ICA). Este resultado vai ao encontro dos dados da

literatura (VALSIM).^{87,140} Os valores médios destes dados antropométricos foram claramente superiores no grupo diabético, com três vezes mais casos de obesidade abdominal, apesar de contingente de indivíduos do sexo masculino discretamente maior do que no grupo controlo, corroborando os resultados de estudos recentes.^{25,63,87,140,490}

Da análise destes números se poderá inferir que, num universo de indivíduos com excesso ponderal, o aumento do perímetro da cintura e do índice cintura/anca (ICA) poderá determinar maior probabilidade de ocorrência de diabetes *mellitus* tipo 2, mesmo na idade avançada, provavelmente pela insulinoresistência associada à obesidade do tipo andróide.^{87,140,490}

Conforme se afirmou já, o facto dos idosos seleccionados para o estudo não apresentarem evidência de outras complicações crónicas da diabetes levanta de certo modo a questão de poderem estar subjacentes determinantes genéticos “protectores” ou “menos favorecedores” do aparecimento de lesão vascular secundária à disglucemia da diabetes tipo 2.⁶⁰⁻⁶² Contudo, o mesmo se oferece dizer dos idosos não-diabéticos, já que o seu perfil metabólico de risco também esteve patente no elevado número de indivíduos com características de *síndrome metabólica* (20,58% dos controlos *versus* 69,69% dos diabéticos), embora sem manifestação de qualquer complicação macrovascular.

O valor significativamente inferior da magneemia no grupo com diabetes, embora dentro de limiares normais, acompanhou naturalmente a glicosúria decorrente do excesso de glicose circulante,^{491,492} com correlação negativa com A_{1c} e colesterol LDL, podendo constituir um factor a considerar na perturbação do comportamento da fibra muscular esquelética bem como do cardiomiócito na diabetes, embora não se tenham demonstrado, para os parâmetros cardíacos analisados, correlações significativas ligadas a este parâmetro.

O valor médio de *BNP* encontrado para ambos os grupos não atingiu os 100mcg/ml, embora individualmente tenha ultrapassado frequentemente os 10mcg/ml, com níveis plasmáticos ligeiramente superiores no grupo controlo. Contudo, a dispersão de valores foi marcada, não sendo alcançada significância estatística. Está descrito que a idade, só por si, e o género (feminino) podem apresentar valores fisiologicamente mais elevados de peptídeo natriurético, encontrando-se ainda variantes genéticas com valores elevados não associados a patologia.^{151,372,373,375,376,378,379,381} Apesar da indicação da sua utilização constar em algoritmo de *guidelines* europeias¹⁵¹ e americanas¹⁵² relativas a diagnóstico e tratamento de insuficiência cardíaca, sobretudo para situações de dispneia aguda,^{369,371-373} não está devidamente demonstrado o interesse do doseamento sérico desta molécula nos casos em que apenas exista distúrbio da função diastólica, sobretudo na ausência de sinais ou sintomas clínicos. Nessas condições, preconiza-se o uso de um ponto de corte inferior para diagnóstico provável de insuficiência cardíaca ($\geq 35\text{pg/ml}$).¹⁵¹ De facto, se a síntese do peptídeo natriurético tipo B ou a sua expressão aumentada decorrem da distensão e estiramento das paredes ventriculares, não

será de esperar que o seu valor mostre grande elevação ou correlação com a presença ou não de disfunção diastólica, a qual cursa habitualmente com hipertrofia das paredes ventriculares, diminuição da sua distensibilidade ou mesmo rigidez. Ressalva-se, no entanto, algumas situações assintomáticas em repouso mas em que o exercício físico ou qualquer outro factor de "stress" poderá despoletar aumento súbito da pressão e do volume da AE, local de síntese do ANP e, em menor quantidade, de BNP e de NT-proBNP.^{368,376} Em alguns estudos, constatou-se modesta alteração deste parâmetro associada a hipertrofia ventricular esquerda e HTA,^{378,379} condições frequentes nos idosos estudados. É de salientar também que o valor de BNP não se correlacionou com a maior parte das alterações sistó-diastólicas ecocardiográficas encontradas, *strain*, *strain rate* ou *torção* do ventrículo esquerdo, o que está de acordo com outros trabalhos publicados nesta área,³⁸⁰ mas apenas com FC ($r=0,256$; $p=0,036$) e E/A ($r=0,58$; $p<0,001$). O doseamento de BNP parece ser bom indicador quer de deterioração da função cardíaca no contexto de descompensação aguda ou de insuficiência cardíaca crónica de maior gravidade,^{369,371-373} para além da monitorização quer da resposta à terapêutica.^{368,380,151,152} Um grande número de falsos positivos relacionados com doença renal e doença cardíaca secundária a doença pulmonar revelam baixa especificidade deste parâmetro, apesar de se lhe reconhecerem as vantagens anteriormente citadas.^{368,369,375,376,381} Este biomarcador mostrou ainda correlação positiva com as fracções lipídicas aterogénicas: colesterol não-HDL e colesterol LDL, mas somente no grupo e subgrupo de indivíduos diabéticos.

A *microalbuminúria* média mostrou-se discretamente mais elevada e com amplo desvio padrão no grupo controlo, o que poderá sugerir grande heterogeneidade na disfunção endotelial⁴⁹³⁻⁴⁹⁶ e componente pró-inflamatório associado,⁴⁹⁶ particularmente marcados em alguns dos seus elementos, e com papel de destaque na sua relação com a torsão do VE, sendo o único parâmetro analítico que apresentou uma correlação significativa, neste caso negativa, com o pico máximo de rotação da base do VE, tanto no grupo controlo inicial como no subgrupo de disfunção diastólica.

Também a *PCR* e a *elastase* mostraram valor médio superior no grupo controlo, contudo sem atingir significado estatístico. A PCR, tal como o BNP, mostrou interdependências significativas no grupo diabético inicial, somente com o colesterol não-HDL e colesterol LDL, transformando-se em correlação negativa com o colesterol HDL para o subgrupo diabético com disfunção diastólica. Embora não se tenha encontrado correlação significativa destes parâmetros com a existência ou não de disfunção sistó-diastólica, o certo é que estão ligeiramente mais elevados no grupo que apresenta elevação mais acentuada de colesterol total e LDL e provavelmente um hipotético estado de *inflamm-aging* também mais pronunciado.^{127,427-429} Seria espectável encontrá-lo preferencialmente no grupo com diabetes *mellitus*, mas a evidência de que a idade, só por si, poderá condicionar este ambiente dismetabólico, de risco cardiovascular acrescido, mantém-se subjacente aos achados descritos. Em que medida estas alterações terão

influência sobre a função cardíaca, independentemente da existência ou não de doença isquémica ou de valvulopatia degenerativa (como seja a estenose aórtica) parece ser um assunto a merecer o devido esclarecimento mas que não entra no âmbito do presente estudo. Por outro lado, apesar do uso corrente da PCR na prática clínica diária e em diversos trabalhos de investigação, alguns Autores demonstraram não ser este um marcador fiável de inflamação, designadamente subclínica, assinalando como preferível o recurso a outros com maior sensibilidade e especificidade como, por exemplo, a haptoglobina.^{144,412,497} Em todo o caso, há que frisar que os níveis de hemoglobina A_{1c} dos indivíduos não-diabéticos rondavam os 5,7% ($5,66 \pm 0,31\%$), aproximando-se perigosamente da categoria de *hiperglicemia intermédia* ou *pré-diabetes*.^{19,20,29} Poder-se-ia ter obtido alguma informação suplementar se porventura se tivesse englobado no desenho do estudo um teste de tolerância à glicose oral, com eventual passagem de um ou outro indivíduo para a categoria de *diabetes*, caso a glicemia às 2 horas após sobrecarga glucídica igualasse ou excedesse os 200mg/dl.^{19,20,29} Contudo, atendendo ao *continuum* de evolução da disglucemia, entendeu-se ser suficiente contar com os valores obtidos para a glicemia em jejum ($98,65 \pm 6,84$ mg/dl) e pós-prandial (duas horas após o pequeno-almoço: $113,79 \pm 13,31$ mg/dl), na medida em que se reproduzia de perto o quotidiano dos elementos em estudo e, por conseguinte, a variabilidade glicémica a que estariam habitualmente sujeitos. Tal bastou para que se verificasse diferença altamente significativa em comparação com os valores obtidos para o grupo com diabetes.

Curiosamente, contrariando alguma da mais recente evidência científica,¹⁴⁹ o grupo de doentes diabéticos não pareceu colher benefício adicional, em termos de comportamento do VE, de valores de colesterolemia total, LDL e não-HDL significativamente mais baixos em relação aos controlos nem da maior utilização de fármacos hipolipemiantes, nomeadamente estatinas.⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰ Por outro lado, acreditando que os efeitos pleotrópicos destes fármacos, para além da sua capacidade de normalização do perfil lipídico, poderiam trazer alguma mais-valia na prevenção e na evolução do *continuum* de risco de disfunção cardiovascular,^{499,500} seria talvez possível especular e hipotetizar que, no idoso diabético, muito mais que no indivíduo não-diabético, se torna crítica, para o desempenho sistólico do VE, a necessidade de uma maior exigência na correcção dos valores das várias sub-frações do colesterol HDL e não-HDL, espelhando este último parâmetro o nível circulante de Apolipoproteína B, de natureza fortemente aterogénica.¹⁴⁹ Sublinhe-se que as diversas partículas lipídicas, incluindo as de colesterol HDL, contêm um potencial aterogénico muito mais marcado na diabetes, por alterações do metabolismo oxidativo, anomalias dos níveis séricos de NO e da sua expressão endotelial e ainda devido à acção de AGES.^{74,149,498,501} De facto, à semelhança de outros estudos, foi no grupo de DMT2 que se verificou correlação significativa e positiva entre cada um dos marcadores de inflamação e lesão endotelial (PCR e BNP) e o colesterol não-HDL e LDL.^{82,497,501,502} No subgrupo com disfunção diastólica, a PCR viu deslocada para o colesterol HDL a sua correlação com as fracções lipídicas anteriormente indicadas, passando a ser negativa. O esclarecimento dos mecanismos

subjacentes a esta evidência constitui interessante objecto de estudo, de modo a permitir uma estratégia terapêutica mais criteriosa, dirigida e eficiente, todavia ultrapassando o alcance do presente trabalho.

O valor médio da *trigliceridemia* foi mais elevado no grupo de indivíduos com DMT2 do que nos controlos mas, dada a grande variabilidade interindividual, a diferença não chegou a atingir significado estatístico. Convém sublinhar que era predominante nesse grupo um amplo perímetro de cintura, com divergência significativa em relação aos controlos, sobretudo aliado ao sexo feminino. Este é um ponto que merece alguma reflexão pois o papel dos triglicédeos circulantes na determinação do risco cardiovascular, incluindo o da hipertrigliceridemia pós-prandial,^{149,191,503,504} tem carecido de evidência científica inequívoca. Contudo, alguns trabalhos experimentais mostraram, tal como previamente observado em ratos *Wistar* com hiperglicemia e excesso ponderal, depósitos de tecido adiposo branco peri-epicárdico, para além de acumulação intramiocárdica de lípidos, com redução da plasticidade do VE e compromisso da função diastólica.⁴³⁷⁻⁴³⁹ Este mecanismo poderá de algum modo contribuir para explicar alguns dos resultados obtidos, como seja o aumento de MVE e de IMVE, disfunção diastólica mais frequente e mais grave, maior perturbação de *strain*, *strain rate* e *torção*, verificados nas situações de hipertrigliceridemia associada a hiperglicemia crónica, nomeadamente no contexto de síndrome plurimetabólica.⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁷ Conforme observado em ratos diabéticos, também as vias metabólicas alternativas, utilizando ácidos gordos livres como substrato energético, poderão constituir factor comprometedor do normal desempenho do músculo cardíaco.⁴³⁷⁻⁴³⁹ Alguns Autores destacam ainda a importância do conceito de obesidade sarcopénica, frequente em indivíduos idosos,⁶⁵ e do seu impacto no desenvolvimento de doença cardiovascular, considerando que o risco poderá ser futuramente determinado com base na associação "perímetro da cintura + triglicédeos" e ICA, mais do que pelo IMC.⁵⁰⁸⁻⁵¹⁰

4.3.3 Comportamento Cardíaco

À semelhança de outros trabalhos realizados, o estudo ecocardiográfico e *Doppler* convencionais revelaram diferenças entre diabéticos e controlos,^{231-234,243,248,252,276-278,289,331,336} mais ou menos significativas, relativamente a alguns dos parâmetros cardíacos analisados (FC, SIV, PPVE, MVE, IMVE, este com $p=0,055$, FEjVE, Vp, E/Vp, volume da AD, onda D e S/D pulmonares), traduzindo já algumas dissemelhanças estruturais e de função sistó-diastólica. Contudo, embora comparativamente tenham existido divergências detectáveis, estas não significam separação entre valores normais e anormais segundo determinado ponto de corte pois, na sua maioria, em ambos os grupos, estes se situavam ora dentro de limiares fisiológicos ora fora dos limites de referência. Prende-se este facto, em parte, com a idade avançada dos indivíduos em estudo.

De acordo com o escalão etário visado e apesar da variabilidade da amostra, os valores médios das avaliações ecocardiográficas e do *Doppler* mitral e respectivos desvios padrão, no grupo controlo, sobrepunham-se aos referidos na literatura,^{269,294,331,336} o que de certo modo assegurou a fiabilidade da metodologia utilizada.

Note-se que alguns Autores não conseguiram demonstrar diferenças significativas entre diabéticos e controlos,²⁸⁰ tendo a ver provavelmente com os critérios de selecção da amostra e de diagnóstico, tipo de diabetes e de medicação crónica, técnica de recolha e de análise de imagem, entre outros factores.

No presente estudo, a frequência cardíaca, factor que interfere sistematicamente nas medições do ecocardiograma e *Doppler* cardíacos,^{232,276,277,280,289,472,512} apresentou elevação considerável para o grupo de indivíduos diabéticos, sobretudo durante o período nocturno, embora sem ultrapassar um máximo de 83 batimentos/minuto (em média, 65,36±8,77 batimentos/minuto). Também durante a realização do exame, o valor médio se situou em 69,76±7,27 ciclos/minuto *versus* controlos, com 64,56±10,29 ciclos/minuto, atingindo a diferença significado estatístico (p=0,020). Este achado é consistente com os resultados de vários outros trabalhos,⁵¹³ sendo detectadas frequências cardíacas mais elevadas em doentes diabéticos quer por envolvimento neuropático (considerado critério de exclusão e portanto negado no grupo de doentes do presente estudo após realização de testes neurológicos dirigidos – nomeadamente da variabilidade da FC com o aumento da força de preensão ou a Manobra de Valsalva) quer por estimulação simpática relacionada com o estado de hiperglicemia^{433,434} ou com o predomínio de obesidade abdominal.^{433,434,,438,439} Sobrevem este argumento como explicação plausível para a assinalável diferença de FC encontrada entre diabéticos e controlos, sobretudo nos grupos iniciais e no estudo de MAPA, nomeadamente durante o período nocturno. A ocorrência de uma frequência cardíaca mais elevada poderá ter sido responsável, em parte, pelo ligeiro encurtamento do tempo de contracção isovolumétrica (TCI) e sobretudo do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRI) no grupo diabético, do que resultou um menor valor para o índice de Tei, apesar de discreta redução do tempo de ejeção aórtica (TejAo) face aos controlos. Salienta-se que este índice de *performance* do miocárdio ultrapassou, em ambos os grupos, o limite superior do normal descrito na literatura.^{336,339,340} Salienta-se que o TCI apresentou, no subgrupo de disfunção diastólica, correlação negativa com a rotação do ápex, em diabéticos, e com a torção do VE, em controlos. Tem sido demonstrado, em vários estudos, que frequência cardíaca superior a 60-70 ciclos/minuto interfere de modo negativo com o prognóstico da doença cardíaca, quer por indução de isquemia quer por compromisso de função não associado a doença coronária.⁵¹⁴⁻⁵¹⁶

Apesar de FEnVE e FEjVE dentro de valores considerados normais, esta última apresentou valor médio significativamente inferior no grupo diabético. Globalmente, a FEjVE parece ser mais

sensível à evolução da idade do que a FEnVE. A suportar a evidência de que a função cardíaca poderá ser afectada basicamente pela idade em si, temos a contribuição de um valor médio elevado do índice de Tei, neste caso com valor semelhante em ambos os grupos. Embora a fracção de ejeção se apresente normal em repouso, a função sistólica poderá mostrar menor capacidade de adaptação ao esforço em diabéticos tipo 2,^{29,150,248} situação possivelmente coexistente com os resultados do presente estudo mas que não foi testada.

Em alguns trabalhos publicados, verificou-se compromisso da função ventricular esquerda preferencialmente nos diabéticos tipo 2, sendo os diabéticos tipo 1 em geral menos afectados,^{248,512,517} desde que controlada a hiperglicemia com insulino-terapia adequada. Desconhece-se qual ou quais os mecanismos subjacentes a esta evidência. Poder-se-á tomar como argumentos o facto de a DMT2 atingir grupos etários mais avançados e pressupor um período subclínico mais prolongado onde, por outro lado, a disfunção endotelial marca também importante diferença.⁵¹⁸

Os parâmetros cardíacos classicamente avaliados foram já citados por vários Autores,^{231,232,277,278,289,519} embora nem sempre empregues conjuntamente, em trabalhos relacionados com o estudo *ecodoppler* cardíaco de doentes diabéticos, sendo a razão E/A provavelmente a mais usada para caracterizar a função diastólica, enquanto FEnVE e FEjVE aparecem vulgarmente como tradutores de função sistólica. No presente estudo, E/A apresentou valor médio inferior a 1,0, tal como seria expectável para indivíduos com mais de 60 anos, sobretudo à custa de um valor mais elevado da velocidade máxima de A, e sem qualquer diferença significativa entre os dois grupos. Contudo, embora não se tivesse encontrado valores superiores a 1,5 nos controlos, houve a referir dois casos acima deste limiar no grupo com DMT2. Este foi o parâmetro que se encontrou mais frequentemente "alterado" para além dos limiares convencionais, quer em relação aos diabéticos quer em relação aos indivíduos controlo, tanto no geral como nos subgrupos com disfunção diastólica. A variação de valores de referência em função da idade poderá implicar baixa capacidade discriminatória da razão E/A para definir fronteira entre evolução fisiológica e patológica, com o passar dos anos, não sendo defensável a sua utilização isolada neste tipo de estudo, sobretudo quando estão em causa indivíduos de escalões etários mais avançados. A possibilidade de surgir uma razão E/A aparentemente normal, em casos de pseudonormalização por agravamento da própria disfunção diastólica (em que a velocidade máxima da onda A passa a ser suplementada por uma subida secundária da velocidade máxima da onda E), poderá levar a resultados enganadores (falsos-negativos) e, conseqüentemente, a interpretações erradas, pelo que tal dado deverá ser sempre valorizado com precaução.^{280,331,333,519} Esta eventualidade foi devidamente acautelada no presente estudo, detectando-se padrão E/A pseudonormal em 7 situações do grupo controlo e 8 do grupo com DMT2. Determinaram-se parâmetros que permitissem estimar a pressão auricular esquerda (diâmetro da AE, IAE, velocidade e duração de A pulmonar, *duração de A_r – duração de A_m*).

realizou-se ainda estudo do fluxo venoso pulmonar (ondas S, D, e razão S/D), determinação de E/Vp e finalmente análise complementar com *Doppler* tecidual (cálculo de E/e'),³⁴³⁻³⁴⁹ de acordo com recomendações internacionais.²⁶⁹ Não se verificaram diferenças significativas no diâmetro diastólico do VE.⁵¹⁹ Os valores de D pulmonar e de S/D foram significativamente superiores no grupo de diabéticos mas dentro de valores considerados normais na literatura (0,3 a 0,6m.s⁻¹ e > 1 respectivamente).^{269,328} O valor médio de S foi semelhante em ambos os grupos e dentro do intervalo considerado normal (0,4 a 0,8m.s⁻¹).³²⁸ A velocidade máxima da onda A pulmonar foi > 0,2m.s⁻¹ (normal 0,23±0,14m.s⁻¹)³²⁸ e a sua duração cerca de 100,4±15,8ms em controlos e 93,6±17,8ms em diabéticos, ambas semelhantes, portanto, nos grupos em estudo; a diferença $A_r - A_m$ apresentou-se maioritariamente inferior a zero. O IAE revelou-se aumentado mas sobreponível em ambos os grupos. Contudo, a razão E/Vp, com valor médio de 1,95±0,54 nos controlos e de 2,34±0,87 nos diabéticos, traduziu tendência para aumento de pressão capilar pulmonar, nomeadamente no grupo de doentes diabéticos. Este valor poderá resultar falsamente normal em casos de VE com cavidade não alargada, pelo que o seu uso isolado levanta algumas reservas.²⁶⁹ Considera-se, portanto, que não poderá ser interpretado senão conjuntamente com os restantes parâmetros diastólicos analisados, sublinhando-se a sua importância para validar as alterações encontradas na complacência do VE.

Também o tempo de desaceleração da onda E (TDE) se revelou aumentado com a idade e a diabetes. Contudo, mostrou propensão para encurtar à medida que a disfunção diastólica progride, partindo de alterações do relaxamento até estadios mais avançados de rigidez, com diminuição de elasticidade e progressão para padrão restritivo. Em fases adiantadas, praticamente inexistentes no presente estudo, também o TCI e sobretudo o TRI acabam por sofrer encurtamento.³³³ Ora, como é durante o primeiro tempo que ocorre a torção do VE enquanto o *untwist* acontece ao longo do segundo,^{295,341} qualquer alteração nestes tempos poderá influenciar decisivamente quer o enrolamento quer o desenrolamento do VE, desconhecendo-se, por seu lado, se a torção poderá modificar ou não estes tempos e se disso resultam implicações hemodinâmicas ao longo do ciclo cardíaco.

Paradoxalmente, o índice de Tei atingiu valor médio discretamente mais elevado nos controlos (0,64±0,11), comparativamente com os diabéticos (0,63±0,09), agravado no subgrupo de disfunção diastólica (0,68±0,10), mas sem atingir significado estatístico e sem se verificar correlação com a clínica. Também os não-diabéticos, tal como atrás considerado e corroborando dados da literatura, manifestaram marcada alteração da ficha lipídica, nomeadamente com subida de colesterol total, LDL e não-HDL,^{137,139,149} moderada elevação do valor médio de PCR,^{144,428,429} de BNP,^{370,379} de elastase sérica¹²⁷ e de microalbuminúria,^{494,496} preconizando considerável risco cardiovascular.^{147,382}

Em suma, alguns parâmetros ecocardiográfico surgiram alterados em ambos os grupos (nomeadamente E/A e TDE), de acordo com o que é citado na literatura actual como “aceitável” para indivíduos com mais de 65 anos. Ou seja, de facto, a idade imprime um cunho especial ao perfil funcional do VE, mesmo em situação considerada fisiológica, pois os desvios atrás mencionados, por si só, justificam, em idades mais jovens, compromisso de função diastólica, no mínimo subclínica.²⁶⁹ Tem-se, assim, como ponto de partida, um coração já com algumas limitações funcionais, tal como nos aparece no grupo controlo, às quais se vão adicionar, no grupo com DMT2, por um lado os efeitos de um ambiente dismetabólico crónico e por outro os efeitos hemodinâmicos de uma frequência cardíaca e de uma carga tensional mais elevadas, ambos os aspectos com repercussões nefastas no endotélio vascular, no miócito, no tecido intersticial, e ultimamente no desempenho cardíaco.^{468,520,521}

A ocorrência de pressão arterial elevada no idoso foi bastante comum, independentemente de se tratar ou não de indivíduos com diabetes. Para além desta constatação, os exames de MAPA realizados no presente estudo demonstraram existir pequenos mas sustidos aumentos de PA diastólica no grupo de diabéticos idosos em relação aos controlos, sobretudo durante a noite. Este fenómeno contribuirá porventura para comprometer o desempenho do ventrículo esquerdo.^{468,520,521} O perfil *non-dipper* em diabéticos normotensos ou mesmo hipertensos poderá preconizar envolvimento do sistema nervoso autónomo (SNA), associando-se a disautonomia, com consequente agravamento do prognóstico.^{522,523} Todavia, esta situação constituiu critério de exclusão do estudo, pelo que se considerou ausente em qualquer dos casos analisados.

Tal como foi já previamente referido, as actuais *guidelines* internacionais não sugerem intervalos de referência adaptados aos vários escalões etários para parâmetros estruturais (apesar de SIV mais espesso em idosos, sobretudo na sua porção proximal, assumindo por vezes formato sigmóide⁵²⁴) ou de função sistólica (como fracção de encurtamento e fracção de ejeção).²⁹⁴ No que concerne à função diastólica, é recomendado que o mesmo deve assentar em premissas ligeiramente diferentes consoante a idade considerando, por exemplo, como normais uma razão E/A < 1 e tempo de desaceleração da onda E (TDE) > 200ms a partir dos 60 anos;²⁶⁹ embora este limiar se afigure como demasiado rígido e arbitrário, ainda assim, tem-se mantido em vigor. Deste modo, a distribuição pelas diversas categorias de gravidade de disfunção diastólica varia com o grau de exigência e de rigor dos critérios adoptados para a caracterizar em cada fase e ao longo da vida do indivíduo. No presente trabalho, encontrou-se maior número de casos com compromisso de função diastólica quando aplicados critérios de *guidelines* gerais^{269,337} e, obviamente, um número inferior de casos quando considerados os critérios que salvaguardam situações especiais como a variação dos limiares de normalidade com a idade.²⁶⁹ Contudo, independentemente da classificação utilizada, foi sempre no grupo com diabetes que se encontraram, embora raras, as situações de maior gravidade para a disfunção diastólica do VE, ou seja, com padrão pseudo-normal (Grau II) e mesmo restritivo (Grau III).²⁶⁹

Deduz-se assim que, com o avançar da idade, a proporção de alterações da função ventricular esquerda vai aumentando, reduzindo a diferença entre diabéticos e não-diabéticos. Consequentemente, constata-se o atenuar da habitual clivagem entre diabéticos e não-diabéticos, encontrada em doentes adultos jovens, atribuível à ocorrência mais frequente e mais gravosa de anomalias da função diastólica quando existe diabetes *mellitus* tipo 2.⁵²⁵ Como tal, no presente estudo, a diferença entre os dois grupos de idosos não atingiu significado estatístico, muito provavelmente porque, para além de uma amostra de pequena dimensão, a generalidade dos participantes mostrou, quase invariavelmente, alteração de pelo menos três dos parâmetros diastólicos avaliados, de entre os indicados para diagnóstico e caracterização do compromisso de função diastólica do VE pelas actuais recomendações internacionais.^{269,337}

4.3.4 Disfunção diastólica

Após identificação, em cada um dos grupos, dos indivíduos que reuniam pelo menos dois critérios alterados para além de E/A < 1 e TDE > 200ms, consideraram-se dois subgrupos com disfunção diastólica: um englobando idosos não-diabéticos e outro com idosos diabéticos (Tabelas XXXII a XXXV), apresentando valores médios de idade, IMC, PAS, PAD, FC e de ICA semelhantes. O PC foi superior no segundo grupo (102,08±10,89cm) comparativamente com os controlos (96,19±9,87cm), com p=0,061, perto da significância estatística.⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁸ As diferenças notáveis entre os dois subgrupos disseram respeito a anomalias do metabolismo glucídico, no caso dos diabéticos, e a anomalias do metabolismo lipídico mais marcadas, no caso dos controlos. Para além destas, só o valor de magne semia apresentou diferença estatisticamente significativa, com valor substancialmente inferior no grupo com diabetes,^{491,492} embora dentro do normal.

Nestas condições, cerca de duas vezes mais diabéticos apresentavam compromisso diastólico em comparação com os não-diabéticos, mesmo para uma população de idosos sem evidência de complicações macro- ou microangiopáticas da sua diabetes, um pouco à semelhança do que se encontra documentado por outros estudos.^{525,526}

Tendo em conta quer os grupos iniciais quer os subgrupos de disfunção diastólica deles derivados, mais do que a idade, a dislipidemia ou a hipertensão, foi a hiperglicemia e parâmetros com ela relacionados (como HbA_{1c} e fructosamina) que imperaram como marcadores da diferença entre diabéticos e controlos, a ter em conta na abordagem estrutural e funcional do VE, tal como descrito em vários estudos.⁵²⁷⁻⁵²⁹ Depreende-se deste facto que, através de vários mecanismos possíveis, a hiperglicemia possa afectar as propriedades estruturais (hipertrofia predominantemente concêntrica),^{530,531} cronotrópicas (frequência cardíaca mais elevada),^{513,516} inotrópicas (fracção de ejeção significativamente inferior nos diabéticos),⁵³²⁻⁵³⁴ mas sobretudo lusitrópicas (maior número de casos com alteração do relaxamento e da distensibilidade)^{506,526,533,535,536} do ventrículo esquerdo. Para o escalão etário estudado, o

aumento do perímetro da cintura e a razão cintura/anca (mais do que o IMC)^{120,463,467,537,538} e o incremento da massa ventricular esquerda (mais do que o IMVE),⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁷ acompanharam algumas das alterações verificadas no grupo de indivíduos diabéticos em relação aos controlos, nomeadamente (Tabela XXIV): valor médio mais elevado de FC, de espessura do SIV e da PPVE, da razão E/Vp e da velocidade máxima da onda D pulmonar, além de valor médio inferior de fracção de ejeção, Vp, razão S/D, *strain* longitudinal do VE em plano apical de 2 câmaras com aorta, *strain rate* global do VE (onda S e A, com diferença significativa para a primeira, em plano apical de 2 câmaras com aorta), rotação do ápex e ângulo de torção. Encontrou-se correlação positiva do ICA com a rotação da base, em diabéticos com disfunção diastólica (e com a rotação do ápex, em controlos sem disfunção diastólica). Nos controlos com disfunção diastólica, a rotação do ápex diminuiu com a idade, o que contraria alguma da bibliografia disponível,²⁹⁵ mas referindo-se esta a indivíduos sem disfunção diastólica.

No subgrupo diabético com disfunção diastólica, a diferença para maior IMVE e para menor TRI relativamente aos controlos ganhou robustez estatística, embora em ambos os grupos iniciais estes valores se tivessem situado acima dos limiares superiores do normal.^{269,294} Em imagem de *Doppler* tecidual, com a determinação da velocidade máxima de deslocação do anel mitral durante a sístole do VE (S_m), enchimento ventricular rápido (e'), sístole auricular (a'), razão e'/a' e E/e' , não se detectaram diferenças significativas, muito provavelmente por se tratar de uma população mais idosa.^{343,533,534} Sublinhe-se que os valores médios de PAS e PAD foram praticamente sobreponíveis entre diabéticos e controlos (e nos respectivos subgrupos com disfunção diastólica). Apesar de se terem encontrado, na avaliação por MAPA, mais indivíduos diabéticos com perfil *non-dipper* ou *riser*,^{468,521} a diferença não se mostrou significativa mesmo quando considerados os subgrupos de disfunção diastólica. Por outro lado, foi no grupo controlo que a hiperlipidemia (colesterolemia total, LDL e não-HDL) surgiu com elevação significativa em relação ao grupo diabético, traduzindo provavelmente o efeito da idade, não valorizado e por isso mesmo insuficientemente medicado.^{82,88} Apesar de valor médio dentro da normalidade, a magnesemia apresentou sempre nível inferior no grupo com diabetes, tal como esperado^{491,492} e, no subgrupo de disfunção diastólica, com correlação negativa com HbA_{1c} e colesterol LDL, positiva com o valor de trigliceridemia.

O valor da pressão arterial sistólica e diastólica, medida no consultório ou resultante de MAPA (Tabela XXXIII), não mostrou alterações significativas entre ambos os sub-grupos, sugerindo, de certo modo, influência minor deste parâmetro no desenvolvimento das diferenças verificadas na estrutura e na prestação diastólica do VE em indivíduos idosos com e sem DMT2 (Tabela XXXIV). Contudo, a pressão diferencial de pulso, marcador de rigidez arterial,¹⁰³ manifestou-se quase sempre superior nestes doentes ($76,55 \pm 7,07$ mmHg *versus* $70,97 \pm 18,38$ mmHg nos controlos) ultrapassando, em ambos os casos, valores habituais para adultos saudáveis (entre 44 e 56 mmHg),⁵³⁹ mas raramente ultrapassando os 80 mmHg. Este

facto é consistente com resultados de vários estudos, uma vez que as alterações inerentes ao avançar da idade, ampliadas pelos efeitos do excesso de glicose circulante, condicionam modificação das propriedades da matriz extracelular e da pulsatilidade arterial,^{91,99,127,418-422,540} conduzindo a uma maior quebra na pressão diastólica embora a pressão sistólica possa estar aumentada.^{91,97,102,103} No entanto, o nível de *elastase* circulante, apesar de poder estar implicado no remanejamento da matriz extracelular,¹²⁷ não pareceu ser determinante neste processo, muito menos no grupo diabético. A provável sobreposição de outros fenómenos como a existência de alterações do metabolismo *redox*,^{74,114} com perturbação da síntese e bioactividade do NO,⁵⁴⁰ da formação de produtos finais de glicosilação avançada (nomeadamente de N-carboximetilisina e malondialdeído),^{96,540} com novas ligações cruzadas do colagénio tipo I e da elastina,⁵⁴¹⁻⁵⁴³ terá um papel primordial na progressão da rigidez vascular, potenciando o papel deletério das elastases¹²⁷ mesmo para níveis séricos inferiores. Convém frisar que o idoso apresenta frequentemente falsa hipertensão (pseudo-hipertensão), dependente de reduzida compressibilidade vascular.^{90,101,468,544,545}

Comparando ainda ambos os subgrupos de disfunção diastólica (Tabela XXXV), constatou-se que o valor médio da fracção de ejeção no grupo diabético era normal mas ligeiramente inferior ao dos controlos ($55,46 \pm 4,07\%$ *versus* $57,67 \pm 4,48\%$, $p=0,084$), sem contudo atingir significado estatístico, embora o tenha alcançado entre os dois grupos originais ($56,06 \pm 4,39\%$ em diabéticos *versus* $58,38 \pm 4,42\%$ nos controlos, $p=0,035$). Contrariando este facto, observou-se um índice de Tei aumentado em ambos os grupos mas, paradoxalmente, algo superior nos controlos, sobretudo naqueles com disfunção diastólica ($0,68 \pm 0,10$ *versus* $0,63 \pm 0,09$); contudo, foi praticamente sobreponível entre os dois grupos iniciais ($0,64 \pm 0,11$ *versus* $0,63 \pm 0,09$). Estes dados põem em questão o valor diagnóstico da FEjVE, desde que $> 50\%$, sobretudo em estadios iniciais e subclínicos de doença cardíaca, e são a favor de um desempenho global do VE também consideravelmente afectado nos idosos não-diabéticos, sobretudo naqueles incluídos no subgrupo de disfunção diastólica. Como já foi referido, nos idosos diabéticos, o compromisso de função diastólica atingiu a quase totalidade dos indivíduos, enquanto a população de gerontes não-diabéticos englobava uma maior heterogeneidade de casos, sendo mais rara a disfunção cardíaca mas com a particularidade de se revestir, quando presente, de maior gravidade bioquímica e ecocardiográfica, muito embora de forma assintomática. *Dalen* e colaboradores⁵⁴⁶ reforçam o conceito de inadequação da FEjVE para avaliar a função ventricular esquerda no idoso, dada a fraca correlação com manifestações clínicas de insuficiência cardíaca e tendo em conta alterações sofridas com a idade, nomeadamente aumento do encurtamento radial e declínio da deslocação sistólica longitudinal. Por outro lado, embora a deformabilidade global possa estar mantida, a sua velocidade tende a decrescer com a idade,⁵⁴⁷ com prolongamento do tempo de contracção.¹¹⁷ Talvez por estas razões, também a informação colhida pelo *Doppler* tecidual (ondas s' , e' , a' e razão E/e') se aproximou dos limiares superiores do normal, de modo sobreponível em ambos os grupos de

idosos.⁵⁴⁸ Deduz-se assim que, em indivíduos idosos, tanto diabéticos como não-diabéticos, a ausência de manifestações clínicas é comum e consistente com a relativa normalidade do ecocardiograma clássico^{93,531-534,546} mas totalmente discrepante face a índices raramente utilizados na prática clínica diária (como o índice de Tei) e às alterações reveladas pelas novas tecnologias, nomeadamente por *speckle tracking*, tendo-se observado compromisso de *strain* e de *strain rate* de alguns segmentos.^{531-534,546} Estas anomalias, bem como sérias perturbações da torção, do *untwist* e ocasionalmente do índice pós-sistólico,³⁶³ não são habitualmente detectadas pela ecocardiografia e pelo *Doppler* convencionais, mas poderão indiciar uma disfunção ventricular esquerda incipiente que, de outro modo, passaria despercebida até ao momento de se manifestar face a qualquer factor de *stress* endógeno ou exógeno, fisiológico ou patológico,^{549-551,552} actuando como precipitante.

4.3.5 Actuais critérios de diagnóstico de insuficiência cardíaca subestimam a realidade na idade avançada?

A intensidade das manifestações clínicas não acompanhou a gravidade das alterações ecocardiográficas, sobretudo em estadios iniciais de disfunção cardíaca, situação que se verifica frequentemente, por exemplo, para parâmetros como a fracção de ejeção.^{151,152} Coloca-se portanto em questão o peso das anomalias encontradas (nomeadamente de *strain*, *strain rate* e torção do VE) na resposta ao exercício ou a qualquer outro factor de *stress* que requeira reserva funcional adequada e ainda na evolução para falência cardíaca declarada. Este facto leva a supor que outros factores poderão estar envolvidos na sintomatologia apresentada, nomeadamente a falta de preparação e de adaptação ao exercício físico, com destaque para o descondicionamento físico a que conduz o sedentarismo habitualmente associado ao envelhecimento,^{151,152,374,511} mesmo em indivíduos que pratiquem com regularidade meia hora diária de alguma modalidade de exercício físico dirigido.

Tal como se verificou no presente trabalho, as ligações estreitas da idade com a síndrome plurimetabólica ou com a DMT2, frequentes neste grupo etário, aliadas a coexistência de alterações subclínicas da estrutura e do desempenho ventricular esquerdo (habitualmente não detectáveis pelos exames correntes quer por limitações técnicas quer pela insuficiente exploração dos métodos convencionais),⁵⁵³ poderão justificar os dados encontrados em vários estudos onde, por um lado, um episódio de insuficiência cardíaca congestiva acaba por revelar a diabetes quiescente e, por outro, se assiste ao despoletar de insuficiência cardíaca congestiva em doentes com diabetes ou pré-diabetes conhecida,⁵⁵⁴⁻⁵⁵⁸ em resposta a situações de *stress* fisiológico ou patológico, nomeadamente agravando o prognóstico de síndrome coronária aguda.⁵⁵⁹⁻⁵⁶¹ Tendo em conta esta realidade, a classificação para estadiamento da insuficiência cardíaca, proposta pela Sociedade Americana de Cardiologia, em *guidelines* de 2005,⁵¹¹ revistas em 2009,¹⁵² visa já o risco acrescido em indivíduos com diabetes, HTA, doença aterosclerótica, obesidade ou síndrome metabólica (Estadio A de Insuficiência Cardíaca), mesmo assintomáticos

e sem patologia cardíaca estrutural notável. Seguindo esta ordem de ideias e, face aos resultados encontrados, será lícito considerar que, apesar de fracção de ejeção sempre superior a 50% e de ausência de sintomas e sinais clínicos específicos, o aumento sistemático de MVE e de IMVE, a ocorrência quase generalizada de disfunção diastólica, o elevado índice de Tei e as alterações frequentes de *strain*, *strain rate* e torção poderão colocar também o indivíduo idoso na categoria A de insuficiência cardíaca, na maioria dos casos.

4.3.6 Informação complementar e global – novas tecnologias

À luz da tecnologia clássica de ecocardiografia e *Doppler* cardíacos, a função sistólica do VE mostrou-se preservada em repouso, sem evidência de perturbações ou anomalias da motilidade global ou segmentar. No entanto, permaneceu em aberto a questão da reserva contráctil face ao esforço.^{342,549-551} A eventualidade de existirem alterações em repouso não detectáveis pelas metodologias não-invasivas correntes poderá exigir a utilização de tecnologias mais refinadas. Partindo deste pressuposto, complementou-se a informação convencional com dados obtidos através da aplicação de *Doppler* tecidual⁵⁶²⁻⁵⁶⁴ e por *speckle tracking*,^{363,546} permitindo esta última técnica a determinação de *strain*, *strain rate* e *torção* do VE. O seu uso durante o esforço físico, ou ainda o recurso a outros exames de imagem como a ressonância magnética, poderiam aumentar a acuidade de detecção precoce de alterações da função sistólica e diastólica do VE.⁵⁶⁵ No entanto, em ambos os casos, a relação custo/efectividade não parece ser tão favorável.

Com efeito, a técnica de *speckle tracking* evidenciou sinais de perturbação da função sistólica segmentar, mais notáveis nos indivíduos diabéticos, e indetectáveis pelas técnicas clássicas de *ecodoppler* cardíaco, ou mesmo de *Doppler* tecidual. Malgrado pequenos defeitos possam passar despercebidos com a tecnologia de imagem actualmente usada na clínica corrente, parecem coexistir com estadios incipientes de disfunção diastólica e, em parte, poderão potenciá-la,^{533,534} nomeadamente em situações de *stress* ou de sobrecarga, reduzindo e comprometendo a capacidade de reserva funcional cardíaca.⁵⁴⁹ Este aspecto decerto merecerá estudo mais aprofundado, de modo a garantir oportunidade precoce de diagnóstico bem como de intervenção terapêutica atempada e dirigida. De facto, a própria fracção de ejeção também foi significativamente inferior nos idosos diabéticos, apesar de se ter considerado “normal” um valor superior a 50% para ambos os grupos.¹⁵¹ A hipótese de existir doença coronária subjacente, no grupo diabético, mais susceptível a este tipo de patologia, não é desprezável, mas não houve evidência da presença desta entidade nos testes de esforço realizados no período que antecedeu ou sucedeu a inclusão dos doentes no estudo.

A técnica de imagem *Doppler* tecidual (TDI), tornou possível a determinação das velocidades máximas do anel da mitral ao nível do SIV e da PLVE, relativamente às ondas S_m (s'), E_m (e'), A_m (a'), cálculo da razão e'/a' e da razão E/e' , não se detectando diferenças

estatisticamente significativas entre diabéticos e controlos, quer nos grupos iniciais quer nos subgrupos de disfunção diastólica. Nestes, o último quociente apresentou valores de $8,00 \pm 3,39$ (SIV) e $7,38 \pm 3,90$ (PLVE), nos controlos, e discretamente superior nos diabéticos, onde atingiu $8,55 \pm 4,09$ (SIV) e $7,52 \pm 2,76$ (PLVE), ou seja dentro do intervalo considerado como normal ($\leq 8,0$ se for usado valor médio de e' , entre SIV e PLVE) – o que não surpreende já que tanto E como e' tendem a diminuir com a idade.⁵⁴⁸ Esta razão não parece ser afectada de modo significativo pela presença de diabetes. Assim, no grupo de indivíduos idosos estudado, a razão E/ e' não alcançou valor discriminatório para detecção de pressão aumentada na AE com a mesma acuidade que lhe tem sido reconhecida para idades mais jovens.^{343,531} Há, portanto, que reflectir sobre a fiabilidade da sua utilização como critério de diagnóstico no fluxograma de disfunção diastólica, a partir dos 65 anos,²⁶⁹ o que põe em causa, em certa medida, a aplicação de *guidelines* actuais de modo indiferente aos vários escalões etários.

Integrando as várias informações colhidas, da comparação entre os dois grupos de idosos, destaca-se a frequência cardíaca média mais elevada e um valor significativamente inferior da fracção de ejeção do VE no grupo de diabéticos apesar de, paradoxalmente, se encontrar um índice de Tei discretamente menor (diferença sem significado estatístico).^{339,566} Nestes indivíduos, encontraram-se ainda perturbações mais frequentes e mais graves da função diastólica e redução de Vp. Assistiu-se a redução do *strain* longitudinal do VE, no segmento médio da parede posterior, e global (em plano apical de 2 câmaras com aorta) em diabéticos *versus* controlos. Também os valores de *strain rate* foram inferiores no grupo com DMT2, sobretudo em algumas áreas do VE (onda S do segmento médio da parede lateral, em plano apical de 4C; onda E do segmento médio da parede inferior, em plano apical de 2C; globalmente, para a onda S, em plano apical 2CAo) Este parâmetro não tem sido convenientemente explorado nos estudos que serviram de base a *guidelines* correntes,^{295,341,478,479,535} pelo que não existe ainda uma caracterização definida desta situação em relação à diabetes. Sublinhe-se ainda que a torção mostrou ângulo significativamente inferior neste grupo ($5,25 \pm 4,58^\circ$ *versus* $8,72 \pm 5,49^\circ$ no grupo controlo, $p=0,007$) por maior compromisso da rotação do ápex e, frequentemente, movimento de torção tardio e ineficaz, configurando padrão de cardiomiopatia.²⁹⁵ É de assinalar que esta entidade se mostrou relativamente sobreponível entre idosos não-diabéticos com e sem disfunção diastólica (embora ligeiramente abaixo dos valores descritos para idade > 60 anos: $\approx 10,8 \pm 4,9^\circ$)²⁹⁵ mas significativamente agravada nos diabéticos com disfunção diastólica ($4,26 \pm 4,11^\circ$) em relação ao grupo original. Embora não quantificadas, foram evidentes anomalias graves do desenrolamento (*untwist*) do VE e tendência para índice pós-sistólico frequentemente excessivo, no grupo de diabéticos. Aqui, verificou-se ainda incremento da pressão intraventricular (valor aumentado de E/Vp) mas sem apreciável aumento de pressão auricular esquerda (E/ e' com valor médio rondando o limiar superior do normal).^{547,548} O volume da AD mostrou valor médio superior no grupo controlo. O SIV e a parede posterior apresentaram-se significativamente mais espessos no grupo de

diabéticos, condicionando um valor também expressivamente superior de MVE, embora sem diferença assinalável do IMVE e da espessura relativa da parede (RWT).^{294,530,538} O valor médio do pico máximo de velocidade da onda D pulmonar foi também mais elevado nos diabéticos, baixando a relação S/D de modo significativo, o que pode indicar tendência para menor distensibilidade do VE,⁵⁷⁰ sobretudo na fase precoce de enchimento, com subsequente alargamento da AE e eventual subida de pressão nesta câmara.^{269,570}

Os resultados obtidos alertam-nos ainda para o facto de que, mesmo nos idosos não-diabéticos, assintomáticos na sua quase totalidade, também a falência cardíaca poderá estar latente, associando-se a uma hipertrofia excêntrica, níveis mais elevados de BNP,^{151,368,370,375,376} de elastase,^{127,314} de microalbuminúria,^{496,567,568} de PCR,^{144,479} de colesterol total e LDL, apesar de HDL ligeiramente superior.^{149,569} No seu conjunto, constituem elementos coadjuvantes para um perfil de risco vascular de todo não desprezável, configurando o que se designa habitualmente por estado de *inflamm-aging*.¹²⁷ De facto, o valor médio elevado do índice de Tei elevado poderá indicar maior probabilidade de descompensação cardíaca e de mortalidade cardiovascular se alguma intercorrência ou factor desencadeante entretanto se entropuser.^{336,505,566}

Dos resultados expostos se depreende a importância da estratificação de risco de disfunção cardíaca com as técnicas inovadoras não invasivas de que dispomos actualmente, surgindo a ecocardiografia 2D por *speckle tracking* como uma das mais vantajosas em termos de custo-benefício, para além de apresentar já recomendações padronizadas emitidas por várias sociedades científicas o que, de certo modo, valida o método por comparação com outras tecnologias de ponta como a Eco 3D e a RMN, tornando-o o mais aliciante para uso na prática diária e em ensaios clínicos.^{295,547,552,565,571}

A função sistólica global do VE em repouso, traduzida por valores médios normais de fracção de encurtamento e de fracção de ejeção, sem alteração da motilidade segmentar pela técnica *Doppler* convencional, pareceu manter-se adequada em ambos os grupos mesmo com o evoluir da idade. No entanto, alguns parâmetros sofreram interferência significativa do ambiente dismetabólico inerente à diabetes, resultando em SIV, PPVE, MVE e IMVE significativamente aumentados neste grupo, sendo a diferença assinalável sobretudo no subgrupo de disfunção diastólica. O IMVE encontrava-se acima do valor referência (> 95g/m² para o sexo feminino e >115g/m² para o sexo masculino) em cerca de 61,8% dos controlos e 87,9% dos diabéticos, o que parece de algum modo excessivo em relação a algumas fontes bibliográficas,^{483,530,536,572} que apontam para uma ocorrência entre 16 a 18% na população geral.⁵⁷² No entanto, o grupo aqui estudado apresentava uma idade média elevada, excesso ponderal e índice cintura/anca aumentado, sobretudo no sexo feminino,^{467,505-507} o que poderá justificar em parte esta diferença, para além do facto de se ter usado a classificação mais recente, segundo *Lang* e col.,²⁹⁴ de carácter mais restritivo. Por seu lado, *Galderisi* e col. encontraram associação independente da

MVE com a diabetes,⁵⁷³ também verificada por outros com a idade.^{548,570} Existe ainda alguma controvérsia quanto à possibilidade de que as alterações neste parâmetro venham a influenciar significativamente o comportamento do VE, apesar de poder estar relacionado com variações da pressão arterial.^{512,530,574,575} Recentemente, em trabalhos envolvendo a análise segmentar da função sistólica do VE com determinação de *strain* e de *strain rate*, quer através de *Doppler* tecidual quer com recurso a tecnologia de *speckle tracking*, têm revelado, como na cardiomiopatia de *Fabry*,^{342,361} que apenas os doentes com HVE mostram alteração do pico sistólico de *strain* longitudinal do VE, reflectindo os segmentos de menor *strain* um maior grau de fibrose, por correlação com dados da ressonância cardíaca com realce tardio. No entanto, no presente trabalho, a evidência de que o grupo de idosos com maior razão cintura/anca e valores mais elevados de MVE e IMVE é também aquele onde o metabolismo glucídico e os parâmetros cardíacos se encontram com maiores desvios da normalidade alerta-nos para a hipótese de todos estes aspectos poderem estar intrinsecamente interligados.

Em termos dinâmicos, a **torção** é talvez o elo de ligação mais importante – e talvez o menos conhecido e explorado – entre fase sistólica e diastólica do ciclo cardíaco. A força ejeccional desenvolvida durante a sístole depende em grande parte da rotação da base (sentido horário, sinalizado como negativo), e contra-rotação simultânea do ápex (sentido anti-horário, convencionado como positivo) com sobreposição máxima dos filamentos de actina e miosina, tendendo a equalizar o encurtamento do sarcómero entre as camadas epicárdicas e endocárdicas do VE e acumulando, assim, um potencial energético que será libertado de seguida num rápido movimento de desenrolamento ou *untwist*. Este desenrolamento brusco do VE gera queda súbita da pressão intraventricular, com consequente efeito de sucção dando início ao período de relaxamento isovolumétrico, fase da diástole que utiliza de forma activa a energia acumulada durante a torção.^{269,295,341,552} Efectivamente, a rotação do ápex foi o componente mais importante da torção sistólica global do VE, na maior parte das situações analisadas e, na diástole seguinte, o movimento de *untwisting* apical deveria ter tido igualmente papel dominante, o que não se verificou na esmagadora maioria dos casos.

Á medida que a idade avança, a rotação do ápex em relação à base tem tendência a aumentar, deixando de existir o curto movimento inicial (em sentido anti-horário para a base enquanto o ápex roda em sentido oposto) a anteceder o enrolamento da fase ejeccional do VE.²⁹⁵ No presente trabalho, verificou-se a inexistência sistemática desta pequena fase inicial, normalmente observada em indivíduos mais jovens mas ausente em idosos.⁵⁷⁶ A diferença de ângulo de torção foi altamente significativa entre controlos e diabéticos ($8,72 \pm 5,49^\circ$ nos controlos *versus* $5,25 \pm 4,58^\circ$ em diabéticos), todavia discreta para a torção propriamente dita ($1,31 \pm 0,58^\circ/\text{cm}$ *versus* $1,10 \pm 0,55^\circ/\text{cm}$). Dentro do subgrupo com disfunção diastólica, a torção mostrou o mesmo tipo de comportamento, ($1,32 \pm 0,45^\circ/\text{cm}$ em controlos *versus* $1,02 \pm 0,54^\circ/\text{cm}$ em diabéticos, $p=0,056$), mas com evidente dilatação das diferenças de ângulo e de torçãp

propriamente dita entre ambos os grupos. A idade só por si não pareceu afectar o ângulo de torção, o que contraria algum do conhecimento presente²⁹⁵ embora corrobore resultados de outros estudos,⁵⁷⁷ estando em causa amostras populacionais de pequenas dimensões e de características diversas. Além do mais, a reserva de torção parece ser reduzida ou praticamente inexistente nos mais idosos.⁵⁵²

De acordo com a literatura, considera-se que a idade, o exercício, o incremento da pré-carga e da contractilidade favorecem o enrolamento do VE, contrariamente ao efeito da pós-carga; a velocidade de *untwisting*, na diástole precoce, decresce com a idade e com o incremento de pré- e pós-carga, aumentando com o exercício e com o aumento da contractilidade.^{295,341,552} A idade e o incremento da pós-carga atrasam o início do *untwist*.⁵⁵² Uma vez que a função subendocárdica se atenua com a idade,⁵⁶³ a torção do VE vai aumentando à custa de rotação levógira do ápex, na dependência das fibras helicoidais epicárdicas, e sem grande oposição da rotação dextrógira da base. Presumivelmente, este fenómeno estará relacionado com alterações degenerativas próprias da idade, com redução da resiliência elástica da parede miocárdica, reduzindo a velocidade de *untwisting* na protodiástole.^{295,552} O perfil de redução conjugada de torção e de *untwist* do VE, tal como encontrado neste trabalho, sobretudo para o grupo diabético, traduz mecânica sugestiva de cardiomiopatia,²⁹⁵ porventura já com algum compromisso de função sistólica, traduzida em parte por discretas alterações segmentares de *strain* longitudinal do VE (uma vez excluídas a regurgitação mitral, a pericardite constrictiva ou a isquemia transmural). A disfunção diastólica com fracção de ejeção conservada cursa habitualmente com *twist* normal ou elevado e velocidade de *untwist* normal ou baixa no início da diástole (em parte semelhante ao da estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica),^{295,552} embora se tenha encontrado claramente afectada no subgrupo com diabetes. A cardiomiopatia restritiva mostra habitualmente um padrão de *twist* normal ou elevado, com velocidade de *untwist* normal na diástole precoce.^{295,552} A relação entre mecânica longitudinal e torsional do VE coloca em destaque a heterogeneidade transmural da função contráctil do miocárdio.⁵⁵² A detecção de um gradiente da região sub-epicárdica para a subendocárdica do VE poderá vir a tornar-se uma medida clinicamente útil para o reconhecimento precoce de anomalias subclínicas com probabilidade de progressão para insuficiência cardíaca sistólica e/ou diastólica, desde que estejam reunidas condições para a sua correcta utilização.

De entre os mecanismos passíveis de condicionar a função sisto-diastólica do VE nos idosos do presente estudo, e com maior evidência nos idosos diabéticos, ressaltam: MVE aumentada, frequentes alterações da cinética segmentar (diminuição focal de pico de *strain* e de *strain rate* sistólico) detectadas por *speckle tracking*, áreas de índice pós-sistólico mais amplo e sustentado,^{363,564} mesmo na ausência de isquemia, torção deficiente quer por não haver rotação da base e/ou do ápex, quer por haver atraso ou perfil faseado relativamente ao encerramento da válvula aórtica e/ou por ausência de *untwist* ou *recoil*, não permitindo ao VE a habitual libertação

de energia acumulada durante a fase ejeccional e que permitiria a normal capacidade de rápido desenrolamento, expansão e adequado enchimento da cavidade ventricular.

Dando ênfase à hipótese metabólica do envelhecimento cardíaco, algumas publicações colocam em evidência um prolongamento do período contráctil do VE tanto no indivíduo idoso como no diabético, na sequência de perturbação da remoção do cálcio intra-citoplasmático, seja por *stress* do retículo sarcoplasmático seja por diminuição da sua extrusão celular.^{116,118,122,131,535} Este mecanismo alterado poderá justificar o aumento de TCI mas também de TRI, com consequente aumento do valor do índice de Tei, ultrapassando em ambos os grupos o limiar de 0,48, considerado habitualmente como normal, e sobrepondo-se à importância da fracção de ejeccção como factor prognóstico em fase subclínica.³³⁹ O próprio índice pós-sistólico (IPS) aumentado poderá estar relacionado com este mecanismo.^{363,564} Com o tempo, Vp aparece reduzida, condicionando elevação da razão E/Vp, o que prenuncia elevação da pressão de enchimento do VE, com subsequente incremento na pressão da AE.³³⁵ Perturbações dos fluxos de cálcio e da "performance" das proteínas contrácteis do miócito e do interstício cardíaco poderão estar na génese das alterações do enrolamento e desenrolamento do VE encontradas,^{131,341} impedindo a descida de pressão intracavitária em tempo útil, com perda da força de sucção necessária a um correcto enchimento do VE de modo a assegurar uma relação pressão/volume adequada, quer em estado basal quer adaptável ao esforço ou em resposta a outros factores de *stress*.⁵⁵² É dedutível destes factos que, face a situações de sobrecarga de volume ou de pressão, ou no caso de qualquer intercorrência causadora de interrupção de mecanismos já parcialmente comprometidos em situação basal, facilmente se possa passar a uma fase clínica sintomática de insuficiência cardíaca declarada.

Ao comparar diabéticos e não-diabéticos idosos, é a alteração do metabolismo glucídico que sobressai com diferença altamente significativa entre os dois grupos (glicemia em jejum, glicemia pós-prandial, A_{1C} e fructosamina),^{530-536,553,554} associada a uma pressão arterial média das 24 horas também superior, sobretudo à custa de menor queda nocturna (adquirindo, neste período, valor médio manifestamente mais elevado do que no grupo controlo).^{18,106} De modo similar, a frequência cardíaca,⁵¹³⁻⁵¹⁶ nomeadamente durante a noite, bem como a pressão de pulso,⁵³⁹ em geral, mostraram valores superiores no grupo diabético. De facto, hiperglicemia e HTA parecem andar "de mãos dadas" na agressão ao miocárdio diabético, agravando as manifestações da evolução natural do envelhecimento cardíaco.^{18,106,}

O facto de parecer estarem em causa factores metabólicos característicos da diabetes, se não na génese pelo menos na perpetuação das alterações da função cardíaca encontradas, confirma a opinião de alguns autores,^{231,234,252} que atribuem a diminuição da distensibilidade das paredes do VE às consequências da glicosilação de proteínas ou outras macromoléculas, da formação de radicais livres com alteração do metabolismo *redox* no tecido cardíaco, ou mesmo da disfunção endotelial, dependentes em qualquer caso das flutuações séricas de glicose ou da

hiperglicemia mantida. Há evidência de que o próprio valor da glicemia no dia do teste poderá influenciar os resultados.²⁵² Não será difícil aceitar que as alterações metabólicas inerentes à diabetes, agudas ou mantidas, poderão acabar por lesar irreversivelmente o miócito, tecido vascular e interstício circundantes,^{578,579} levando nalguns casos à miocardiopatia diabética instalada com o aflorar da sintomatologia clínica e aumentando substancialmente o risco de morte súbita, ou mesmo de causa determinada,⁵⁵⁴⁻⁵⁵⁷ nestes doentes, sobretudo se se associarem outras complicações vasculares.

Alguns Autores relacionam o desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda com os distúrbios metabólicos encontrados, atribuindo papel primordial a alterações de função da megaproteína titina, e portanto da fibra miocárdica, com conseqüente perturbação das propriedades elásticas do VE.^{118,290} Não é contudo de excluir componente relevante do interstício ou matriz extracelular,¹²⁶ mesmo que não se tenha detectado relação directa com o conteúdo de elastase sérica. O tipo de colagénio^{117,123,124,580} e o ambiente de maior ou menor estado de oxidação e/ou glicosilação circundantes,⁵⁴⁰⁻⁵⁴⁴ com conseqüente formação não-enzimática de ligações cruzadas^{118,127,150,580} e possível agravamento do efeito deletério da elastase,¹²⁷ poderá jogar aqui importante papel. Alguns determinantes genéticos estarão eventualmente subjacentes aos diferentes fenótipos encontrados.^{60-62,108}

Por conseguinte, apesar dos resultados obtidos para as elastases séricas terem contrariado a expectativa inicial, mostrando valor discretamente mais elevado no grupo controlo, embora sem significado estatístico, numerosos Autores reconhecem a importância da modificação e da modulação das características do interstício cardíaco, designadamente com a idade e com a hiperglicemia, e o seu reflexo no comportamento do VE.^{117,118,126,127,150}

O estado e a funcionalidade do sector vascular, nomeadamente arterial, parece ser indissociável do comportamento do VE pelo que, muitas vezes, se designa esta relação intrínseca como acoplamento ventrículo-vascular.^{90-92,94} Nos indivíduos idosos com diabetes tipo 2, a queda fisiológica da pressão arterial nocturna apresentou-se frequentemente ausente ou diminuída, por mecanismos ainda pouco esclarecidos – menor atenuação do tónus simpático e libertação de hormonas de contra-regulação durante o período da noite, eventualmente secundárias a variações dos níveis de glicemia, maior rigidez da parede arterial (em ratinhos com hiperglicemia, foi mesmo encontrado edema da parede da aorta abdominal) e anomalia da vasodilatação dependente do endotélio.^{18,99,100,113,468} Estes factos, aliados a FC e PP mais elevadas, com HVE mais marcada, condicionam aumento do trabalho cardíaco e interferem com as propriedades elásticas do coração, podendo explicar, em parte, as reduções encontradas nos valores de *strain* e de *strain rate* longitudinais do VE, bem como as anomalias da torção, também mais acentuadas no grupo de idosos diabéticos.^{575,581-583} Atendendo à pequena dimensão da amostra, os resultados apresentados suscitam a necessidade de ulterior investigação, focalizada e

aprofundada, possibilitando o entendimento dos mecanismos realmente subjacentes a estes achados, de modo a permitir acção direccionada a determinados pontos-chave, em termos de prevenção e/ou de terapêutica cardiovascular e metabólica.

Os aspectos aqui considerados poderão influenciar decisivamente quer a sístole quer a diástole, o que leva a deduzir que a avaliação isolada de disfunção sistólica ou diastólica dificilmente retratará de modo fidedigno a realidade fisiopatológica das perturbações do comportamento e desempenho do VE. Assim sendo, a designação de “disfunção diastólica com fracção de ejeção preservada” poderá resultar limitada, insuficiente e até incongruente com os dados e conhecimentos actuais, à luz das novas tecnologias, exigindo terminologia mais adequada, abrangente e precisa para a devida classificação fisiopatológica. A denominação de “disfunção ventricular esquerda de predomínio diastólico (ou sistólico)”, tendo em conta os diferentes desvios encontrados no perfil ecocardiográfico (incluindo aqueles obtidos por tecnologias emergentes), poderá constituir eventual alternativa válida, enquanto não se padronizam parâmetros dominantes ou prioritários de modo fiável para definição do tipo e grau de anomalia ventricular esquerda.

No presente estudo, alguns dos doentes que apresentavam queixas de diminuição da tolerância ao esforço, cansaço fácil e/ou edemas dos membros inferiores, embora frustes e apesar de mais nenhum outro sintoma ou sinal acompanhante, mostraram alterações de comportamento do VE, nomeadamente de *strain*, *strain rate* e torção, indetectáveis pelos exames convencionais. Em contrapartida, numa tentativa de perceber se as alterações de parâmetros de função cardíaca encontradas no estudo imagiológico teriam rebate clínico, procurou-se saber se a elas correspondiam queixas de cansaço, dispneia de esforço e/ou edemas dos membros inferiores, elevação de BNP, PCR, elastases e/ou de microalbuminúria. Contudo, não se detectou qualquer associação entre intolerância ao esforço, cansaço e/ou edemas e alterações analíticas ou de imagem, encontrando-se efectivamente elevado número de indivíduos assintomáticos e sintomáticos com o mesmo tipo de alterações laboratoriais e ecocardiográficas, situação já relatada por outros.^{150,151} Segundo vários Autores,^{93,150-152,584} nem todas as queixas de cansaço fácil ou edemas no idoso se devem atribuir a disfunção cardíaca. Frequentemente, simulam congestão venosa a montante mas, de facto, podem ser devidas a outras patologias, nomeadamente do foro respiratório ou mesmo psicogénico, ao excesso de peso corporal ou ainda ao chamado “descondicionamento” fisiológico tão comum nos idosos.^{118,131,151,152,374,511} Nos casos da população do estudo com menor tolerância ao exercício físico, os dados colhidos argumentam a favor de um certo grau de sarcopenia inerente à idade,^{586,587} embora esta afirmação deva ser validada pela determinação subsequente de parâmetros de função VE durante o esforço. A exploração de novos índices como, por exemplo, razão entre velocidade máxima da onda E do fluxo diastólico mitral precoce e valor global de *strain* ou *strain rate* diastólico longitudinal poderá ajudar na avaliação da pressão de enchimento do VE.^{588,589}

Pelo exposto, será porventura lícito afirmar que o idoso assintomático, mesmo na ausência de DMT2, apresenta frequentemente anomalias de parâmetros ecocardiográficos e de *Doppler* cardíaco convencionais (embora nem sempre devidamente explorados ou valorizados), de *strain*, *strain rate* e torção do VE. Poderá conter, em si mesmo, considerável potencial patogénico metabólico e cardiovascular, sobretudo se se apresentar com perfil de síndrome plurimetabólica que, por passar inadvertida ou apenas atribuível à idade, não constituiu objecto de preocupação e/ou de intervenção. O risco de vir a desenvolver diabetes e/ou insuficiência cardíaca, na sequência de *stress* agressor, está quase sempre subjacente e justifica o elevado número de casos de diagnóstico de ambas as situações em contexto de urgência médico-cirúrgica.^{556-561,591} Apesar do estilo de vida relativamente saudável praticado por ambos os grupos, para os indivíduos de maior risco, no grupo controlo, não foram adoptadas medidas e/ou terapêuticas adicionais destinadas a um controlo eficaz de factores de risco cardiovascular e metabólico ou à prevenção adequada da ocorrência de eventos adversos. Para esta atitude de inércia intervencional, terá contribuído, pelo menos em parte, a aparente "normalidade" dos exames convencionais até à data realizados.

4.3.7 Comentários sobre correlações e influência da hiperglicemia e da taxa de elastase sérica na função cardiovascular durante o envelhecimento

Com o avançar da idade, a função cardíaca tende a declinar, se não no seu estado basal, pelo menos em resposta a noxas internas e externas ou a situações de *stress* fisiológico, com redução da sua adaptabilidade a variadas solicitações, nomeadamente por compromisso cronolusi-inotrópico, reflectindo-se negativamente na capacidade de reserva diastólica, contráctil e torsional do VE.^{91,92,126,131,150,295} Mesmo em repouso, o coração do idoso, tal como observado no presente estudo, apresenta alterações que lhe são particulares e que, em grande parte, apontam para anomalia dos mecanismos de contractilidade, elastância e distensibilidade do miocárdio, na provável dependência de factores da matriz extracelular e do miócito.^{118,126,150-152}

Focalizou-se este trabalho num dos componentes da matriz, nomeadamente a elastina, através do doseamento da actividade sérica da enzima proteolítica que a degrada, a *elastase*, sem pretender desvalorizar, contudo, a importância relativa de outros componentes da MEC cardíaca, como colagénio (sobretudo tipo I), fibronectina, laminina e integrina, entre outros.^{5,322,421,422,592-602} Sabe-se que um nível sérico elevado de elastase depende primariamente de um aumento da sua produção mas também da diminuição do seu consumo ou da destruição por enzimas antiproteásicas, nomeadamente a A₁AT ou α 1-PI,^{127,312,314,592} pelo que todos estes aspectos devem ser tidos em conta ao analisar os resultados obtidos.

Esta escolha prendeu-se com a verificação de duas situações: por um lado, nos idosos, a elastina é talvez uma das primeiras proteínas a sofrer redução (notável a nível da pele, do pulmão e dos tendões, entre outras estruturas)^{302,593,595,596} e de importância fundamental na

manutenção da complacência vascular das artérias de grande calibre e de arteríolas sujeitas a elevado *stress* longitudinal,^{5,596,597} por outro, algumas publicações apontam para o facto dos níveis de elastases aumentarem com a prevalência de FRCV (ex.: tabagismo, obesidade, hipercolesterolemia) e distúrbios inflamatórios agudos ou crónicos,^{127,315,316,325} o que leva a supôr que, nestas situações, poderão modificar substancialmente a composição e funções da MEC, já que essas enzimas afectam não só a elastina mas também outras proteínas fibrilares como o colagénio.^{5,127} Contudo, outros trabalhos não encontraram relação do teor de elastase com os citados FRCV.^{314,598,599} No caso de se associarem a *stress* oxidativo e a excesso de radicais livres, acabam por potenciar a lesão tissular por eles provocada.^{5,127,291,601,603-606} Por outro lado, a elastina também pode sofrer degradação por várias proteases elastolíticas para além da elastase leucocitária ELA-2, tais como MMP-12 (matriz metaloproteinase: metaloelastase macrofágica), MMP-2 e catepsina S.^{127,303} Até à data, a bibliografia disponível tem mostrado resultados controversos e pouco esclarecedores quanto ao papel dos peptídeos de elastina, das elastases ou dos seus inibidores, nas transformações cardiovasculares associadas ao envelhecimento.^{302,304,311,314,315,317,320,321,598,599} Existe igualmente escassez de dados quanto ao seu estado em ambiente de hiperglicemia e particularmente como marcador de risco CV na idade avançada com ou sem DMT2.^{321,593, 601, 603-605} Contudo, alguns trabalhos documentam o efeito deletério do défice de elastina, considerada "proteína muscular",⁶⁰⁷ na rigidez arterial e na arteriosclerose,^{302,315,322,597,608,609} conduzindo a hipertensão de predomínio sistólico, e no espessamento e calcificação da válvula aórtica,^{610,611} ambas tão frequentes no idoso, bem como na migração de células endoteliais.¹²⁷ Métodos emergentes de exploração de biomarcadores da degradação da elastina baseiam-se no doseamento sérico de peptídeos derivados da elastina ou de aminoácidos de *cross-linking* como a desmosina (DES) e isodesmosina (IDE).^{594,612} Elastina oxidada por espécies reactivas de oxigénio (ROS) liberta mais DES e IDE do que a elastina não oxidada, quando incubada com MMP-12 ou elastases do neutrófilo.⁶¹³

No presente estudo, o doseamento de elastase, tendo sido apenas executado em humanos por inexistência de reagentes adequados ao rato *Wistar*, mostrou resultados ligeiramente superiores em controlos relativamente aos diabéticos mas, em ambos os grupos, com amplo desvio padrão, o que revelou grande variabilidade inter-individual, nomeadamente em sujeitos acima dos 65 anos de idade, embora a repetição do teste no mesmo indivíduo, em momentos diferentes da fase pré-estudo, tenha mostrado variabilidade intra-individual $\leq 10\%$. Analisadas as eventuais associações entre nível sérico de elastase e os parâmetros de estrutura e função cardíaca considerados no presente trabalho ou valores de A_{1c} , fructosamina, glicemia em jejum e pós-prandial (2 horas após refeição), não foram encontradas correlações significativas quer em idosos controlo quer em diabéticos. O valor de elastase apenas se correlacionou significativa e negativamente com o ICA ($r=-0,259$; $p=0,034$), apesar de se aproximar da significância para o *strain* global ($r=-0,235$; $p=0,057$). Estes resultados corroboram os de outros autores,⁶⁰⁹ malgrado a existência de alguma disparidade entre os vários estudos, dependendo

frequentemente das características das populações analisadas (idade, estadió da doença metabólica, inflamatória ou vascular, terapêutica em curso, entre outras).^{316,598,599,614}

Os indivíduos idosos com DMT2, apresentando valor médio de PA diurna apenas discretamente superior, equilíbrio gluco-metabólico aparentemente razoável e perfil lipídico mais favorável, elastase sérica, PCR e microalbuminúria inferiores aos controlos, evidenciaram, ainda assim, maior compromisso das propriedades elásticas do coração nomeadamente do seu relaxamento e da sua distensibilidade mas também da sua contractilidade, torção e *untwist*.

Será porventura possível que a geração de radicais livres e de AGES no grupo diabético possa ter tornado mais lesivo para os tecidos de órgão-alvo um nível inferior de elastases? De facto, estes doentes continuam a apresentar valor de pressão arterial sistólica discretamente mais elevado (significativamente apenas durante a noite) e acentuado rebote na função do VE – sobretudo compromisso diastólico, mas também envolvimento sistólico, conforme traduzido em valor de FEjVE ligeiramente inferior (embora dentro de valores considerados normais), índice de Tei igualmente elevado, perturbações mais marcadas de *strain* longitudinal sistólico e de *strain rate* sistó-diastólico do VE. Desconhecem-se quais as implicações directas destes defeitos segmentares no desempenho ventricular esquerdo (ou a partir de quando ou quanto se tornam significativos para a contractilidade ou distensibilidade globais do VE). Não tendo sido encontrada qualquer correlação com os valores de torção, assume-se não condicionarem rebote evidente no movimento torsional do VE, tal como tem sido descrito;^{341,552,576,577,582} contudo, para o devido esclarecimento, seria necessário aprofundar esta questão com envolvimento de maior número de indivíduos, de modo a permitir incluir vários perfis e estadios de perturbação segmentar de *strain* e *strain rate*. Estas duas entidades mostraram elevada e significativa correlação entre si, em qualquer dos segmentos analisados.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a estas alterações, detectadas na idade avançada e claramente agravadas pela diabetes, podem passar por modificações mais ou menos reversíveis da matriz ou mesmo das proteínas contrácteis do miócito, tal como elastina e titina respectivamente, entre outras.^{118,290,614} Aliás, hoje em dia, aceita-se como provado um estado inflamatório de baixo grau associado à idade avançada, representado por citoquinas pro-inflamatórias e *stress* oxidativo,¹²⁷ não se conhecendo ao certo qual a origem do(s) fenómeno(s) que despoleta(m) esta situação. Uma hipótese corrente pressupõe estimulação crónica do sistema imune, por causas virais, antigénios tumorais ou eventualmente fontes da MEC (fibras de elastina ou de colagénio).^{5,614} A idade e doenças crónicas inflamatórias, frequentemente associadas, como DMT2, aterosclerose, aneurisma da aorta abdominal, doença pulmonar obstrutiva crónica e cancro são caracterizadas pela destruição das fibras de elastina e consequente libertação de peptídeos de elastina, biologicamente activos, pensando-se poder contribuir para o estado de *inflamm-aging*.¹²⁷ No caso da diabetes insulinoarente, a

administração de insulina favorece a elastogénese, estabilizando a placa aterosclerótica e prevenindo a oclusão arterial.⁶¹⁵

A torção, entidade altamente dependente do desenvolvimento de forças elásticas, quer por parte do cardiomiócito quer da MEC,³⁴¹ esteve frequentemente alterada em ambos os grupos de idosos e com padrões de maior gravidade nos doentes diabéticos. Em grande parte dos ecocardiogramas efectuados, e com especial destaque para um maior número de diabéticos afectados, a torção do VE apresentou transtorno de amplitude, com atraso e arrastamento quer do movimento de enrolamento quer de desenrolamento.

Embora ambas as séries sejam pequenas, grande parte dos resultados encontrados são apoiados por dados da literatura existente, havendo contudo pouca informação sobre a torção. Este parâmetro afigura-se de elevada importância pois, de certo modo, poderá constituir o elo que explica a profunda interligação existente entre anomalias de função diastólica e sistólica. É da conjugação de movimentos de contracção e enrolamento ventriculares extremos que se acumula a energia necessária para ser libertada e utilizada no relaxamento activo do VE na sua fase inicial, isovolumétrica, logo após o encerramento da válvula aórtica e antes mesmo da abertura da válvula mitral. Um atraso ou uma anomalia nesta força elástica de *twist/untwist* torná-la-iam relativamente ineficiente, com conseqüente compromisso das propriedades de relaxamento e distensibilidade do VE, o que inevitavelmente afectará a sístole seguinte.

Contudo, a grande expectativa colocada no doseamento da elastase sérica colidiu com resultados, até certo ponto, contraditórios, não permitindo retirar ilações precisas. Não obstante, o facto de se terem encontrado valores de elastases superiores nos indivíduos controlo por comparação com os diabéticos sugere ainda três explicações:

- I. Os indivíduos não diabéticos tinham uma alimentação errada no que dizia respeito à ingestão de lípidos, com conseqüente estimulação da produção de elastases,⁶¹⁶ ou os diabéticos seguiam um regime restritivo mais adequado imposto pelo seu médico assistente.
- II. O facto de as elastases aumentarem com a idade pode justificar o valor mais elevado nos indivíduos controlo, sabendo que os diabéticos tinham idades variáveis e, estando bem controlados, teriam influenciado benéficamente a produção dessas enzimas.
- III. A possibilidade de existir marcado estado de *inflamm-aging* nos controlos, de tipos e graus diversos atendendo à heterogeneidade da população idosa, pode constituir matéria de relevo para explicar uma taxa sérica mais elevada de elastase neste grupo, assumindo que a diabetes tipo 2 encerra em si alterações do metabolismo *redox* que poderão potenciar os efeitos deletérios das elastases circulantes,^{291,617} apesar do uso corrente de medicação tida como "protectora".

4.4 Conclusões

Com o presente estudo, pretendeu-se saber se as alterações cardíacas encontradas se relacionavam com os factores de risco CV na idade avançada ou se a idade por si só poderia imprimir modificações a nível cardíaco.

Procurou-se determinar qual a anomalia de função ventricular esquerda predominante, tendo em conta o estado metabólico de idosos com e sem diabetes *mellitus* tipo 2, e relacionar as alterações detectadas na avaliação cardiovascular e nos marcadores bioquímicos de doença cardiovascular com o grau de disglícemia e escalão etário.

Foi analisado o nível de actividade da elastase na idade avançada, na presença ou não de diabetes, no sentido de avaliar em que termos poderia a mesma variar tendo em conta o comportamento cardíaco.

Ponderou-se qual a mais-valia da determinação dos parâmetros emergentes da ecocardiografia *Doppler*, nomeadamente de *Doppler* tecidual e por tecnologia *speckle tracking*, na detecção precoce de anomalias da função sisto-diafólica ventricular esquerda e quais as potenciais vantagens da sua aplicação na prática clínica.

Atendendo às premissas enunciadas, os resultados obtidos permitiram concluir que:

- I. Idosos diabéticos e não-diabéticos apresentam perfil de risco cardiovascular aumentado, nos primeiros definido sobretudo por maior PC e ICA, sobretudo no sexo feminino, FC mais elevada, HTA, hiperglicemia crónica e grande variabilidade glicémica, enquanto nos segundos sobressai a dislipidemia (valores elevados de colesterol LDL e não-HDL). O excesso ponderal é constante em ambos os casos. A DMT2 na idade avançada acompanha-se de níveis de magnesemia significativamente inferiores aos controlos, podendo ainda exibir valores séricos ligeiramente mais baixos de PCR, BNP e elastases, bem como de microalbuminúria. Para além de presumível efeito benéfico de alguns agentes anti-hiperglicémicos orais, o uso mais alargado de IECAs e estatinas em idosos diabéticos poderá ser responsável, em parte, por estes achados.
- II. Os indivíduos idosos apresentam geralmente valores médios de pressão arterial elevados e pressão de pulso ≥ 60 mmHg, quer em medição no consultório quer em MAPA, encontrando-se critérios de HTA não controlada em 55,9% dos controlos e 71,4% dos diabéticos, com frequências cardíacas também mais elevadas nestes últimos. Porém, apenas os valores nocturnos distanciam os diabéticos dos não-diabéticos.
- III. A idade avançada cursa habitualmente com hipertrofia ventricular esquerda, por incremento da espessura do SIV e da PPVE, de predomínio concêntrico nos diabéticos e

- de predomínio excêntrico nos controlos. O sexo feminino é o mais afectado em ambas as situações.
- IV. Os idosos apresentam, na generalidade, disfunção diastólica do VE, mais frequente e mais grave no caso de coexistir diabetes *mellitus* tipo 2, embora sem diferença estatisticamente significativa. Os valores de E/A < 1 e de TDE > 200ms poderão ser considerados como inerentes às modificações causadas pela idade pelo que, assim sendo, a quase totalidade dos idosos terá disfunção diastólica, ainda que a maioria se situe no grau I.
 - V. A aparente indissociabilidade entre idade e factores de risco cardiovascular não influencia do mesmo modo controlos e doentes diabéticos. O facto dos primeiros apresentarem perfil lipídico, marcadores de inflamação, parâmetros analíticos de atingimento endotelial e cardíaco menos favoráveis que os diabéticos não se reflecte obrigatoriamente em alterações mais marcadas da estrutura e da função ventricular esquerda. Muito pelo contrário, são os doentes diabéticos que apresentam mais frequentemente e de modo significativo hipertrofia ventricular esquerda, menor fracção de ejeção, menor Vp com E/Vp superior e maior velocidade máxima de onda D pulmonar com S/D inferior. Os indivíduos não-diabéticos podem apresentar valor de volume da aurícula direita superior.
 - VI. Contudo, reconhecem-se outras alterações comuns à globalidade dos idosos: aumento do diâmetro da AE, do IAE, do índice de Tei do VE (indicador pejorativo de desempenho global), prolongamento de TRI, TCI, TDE, redução de E/A (sobretudo à custa de aumento de A). O componente auricular assume assim papel relevante em idosos.
 - VII. As técnicas de *Doppler* tecidual e por *speckle tracking* complementam e refinam a informação obtida através do ecocardiograma *Doppler* convencional, permitindo maior precisão na detecção precoce de alterações sisto-diastólicas do VE e no diagnóstico do tipo de anomalia predominante.
 - VIII. Por *Doppler* tecidual do movimento longitudinal do anel da mitral, a nível do SIV e da PLVE, sobressai uma velocidade máxima da onda a' constantemente elevada e uma razão E/e' ultrapassando ligeiramente o limiar superior do normal mas sem se assinalar diferença significativa entre diabéticos e controlos.
 - IX. Por *speckle tracking*, a deformabilidade longitudinal de alguns segmentos da parede do VE (*strain*) aparece diminuída em diabéticos *versus* controlos, revelando compromisso da motilidade segmentar, sobretudo em plano apical de eixo longo. Também as velocidades sistólicas (S) e diastólicas (E e A) dessa deformação (*strain rate*) sofrem redução em algumas áreas do VE, sobretudo no grupo de diabéticos. A torção ventricular esquerda comporta-se, em idosos, de modo relativamente preservado, mas significativamente afectado se coexistir diabetes *mellitus* tipo 2. Surge como parâmetro interessante, na

medida em que funciona como elo de ligação entre sístole e diástole, contribuindo não só para o diagnóstico de disfunção ventricular esquerda mas também com perfil que poderá sugerir determinada etiologia. Em diabéticos, o padrão observado remete-nos para a hipótese de cardiomiopatia. As forças elásticas responsáveis por estas alterações poderão estar sediadas no cardiomiócito ou no interstício cardíaco. Contudo, o doseamento sérico de elastases não mostra correlação com qualquer destas entidades, pelo que se deve ter em conta a multifactorialidade de mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

- X. Portanto, mesmo em idosos assintomáticos, com fracção de ejeção > 50%, sem antecedentes conhecidos de insuficiência cardíaca e sem alterações da motilidade segmentar do VE ou qualquer outra anomalia cardíaca relevante no ecocardiograma *Doppler* convencional, estando presentes outros factores de risco cardiovascular para além da idade (nomeadamente a diabetes *mellitus* tipo 2), deve ser ponderada a necessidade de realizar estudo cardíaco mais abrangente de modo a diagnosticar precocemente, e ainda em fase subclínica, alterações incipientes de estrutura e função do VE, de modo a se conseguir orientar terapêutica farmacológica adequada para além da implementação atempada de um estilo de vida saudável. Este propósito poderá ser alcançado quer explorando melhor os dados fornecidos pela técnica de ecocardiograma *Doppler* clássico quer através da realização de *Doppler* tecidual e mormente da promissora utilização da metodologia *speckle tracking*, podendo assim obter-se informação mais completa, objectiva e precisa, com especial impacto na decisão clínica.

Comparação dos resultados no animal e no ser humano

5. Comparação dos resultados no animal e no ser humano

A investigação translacional possibilita que sejam extrapolados, para aplicação na clínica médica, alguns dos resultados produzidos em investigação fundamental, não passível de ser realizada em seres humanos mas praticada em outros organismos vivos ou em condições laboratoriais de biotecnologia criadas para o efeito. Neste trabalho, o ensaio em ratos *Wistar Han* "in vivo" com exame "post-mortem" procurou obter o conhecimento dos processos de interligação entre estrutura cardiovascular macro- e microscópica, metabolismo gluco-lipídico, marcadores inflamatórios e comportamento ventricular esquerdo, tentando colmatar assim algumas das lacunas sentidas nas várias tentativas de explicação dos fenómenos encontrados no estudo do ser humano.

O coração do rato *Wistar Han* apresentou modificações estruturais consoante a idade, desde a juventude (8 semanas) até à idade adulta (por volta das 16 semanas), aparentemente integradas no seu processo normal de crescimento, mas sem variação significativa dos índices de função sistólica do VE. A partir da maturidade (16 semanas), os parâmetros estruturais analisados mostraram estabilização ou discretíssima regressão, embora sem nítida afectação da função. No ser humano, a tendência para o aumento da MVE e do IMVE na idade avançada decorreu sobretudo de uma maior espessura do SIV e da PPVE, tal como reconhecido por várias fontes bibliográficas.^{97,120,520} Muito provavelmente, a concorrência de uma elevação progressiva dos valores tensionais ao logo da vida, nomeadamente da pressão arterial sistólica, relacionados quer com factores genéticos quer com hábitos de vida e condicionantes do meio ambiente,^{97,520,618-621} estarão na origem de parte das alterações estruturais do VE detectadas. Nos elementos do presente estudo, valores elevados de pressão arterial foram encontrados em cerca de cerca de 60% dos idosos não-diabéticos, sobrepondo-se assim aos resultados de recentes estudos epidemiológicos,^{18,85,87,106,140} e ultrapassando os 70% em sujeitos com DMT2.

No ensaio *in vivo*, a idade avançada por si só não pareceu condicionar alterações do metabolismo glucídico ou dos lípidos circulantes no rato *Wistar*. Pelo contrário, na idade jovem, os valores de glicemia foram superiores, em consonância com os valores de referência do laboratório de origem,^{384,409,411} e este facto terá a ver provavelmente com o período de crescimento e necessidades metabólicas naturalmente acrescidas. Para a estabilidade dos valores glicémicos a partir da maturidade, poderá ter contribuído o facto do nível de ingestão calórica dos animais se manter relativamente constante ao longo do tempo, condição esta impossível de concretizar no grupo de seres humanos, atendendo ao facto de se tratar de um estudo observacional. Os exames histológicos do coração e da aorta dos animais sem manipulação não evidenciaram alterações morfológicas significativas com a idade; contudo, o pâncreas, com menor densidade celular em alguns ilhéus, e o fígado, com vacuolização do citoplasma dos

hepatócitos, testemunharam diferenças assinaláveis nestes órgãos, para os animais mais idosos, sendo de ressaltar a redução de celularidade e modificação das suas características com a idade.

Tendo ainda em consideração os animais estudados, a sobrecarga glucídica ao longo da vida, mesmo iniciada na idade adulta, pôde condicionar frequentemente valores elevados de glicemia e hipertrigliceridemia, com colesterolemia total também superior embora dentro de valores normais. Foi mesmo o grupo que apresentou nível médio de trigliceridemia mais elevado,⁵⁹⁶ superando discretamente o do Grupo IV, modelo de DMT1. Também em humanos, o consumo de alimentos ricos em hidratos de carbono de absorção rápida, os denominados “açúcares” simples, favorecem o aparecimento de excesso ponderal e obesidade,^{387,401,430} arrastando consigo anomalias metabólicas, neuro-endócrinas e hemodinâmicas,^{433-435,437-439} muitas vezes no contexto de pré-diabetes, amplificadoras do risco cardiovascular.^{29,597,598} Tendo em conta os hábitos alimentares da nossa população, mesmo sendo de pendor predominantemente mediterrânico, será de supor que a exposição ao longo da vida a um regime alimentar liberalmente calórico possa ter condicionado o aparecimento de síndrome plurimetabólica em grande parte dos indivíduos estudados, sobrepondo-se a eventuais determinantes genéticos.

Nos animais sujeitos a sobrecarga glucídica, os parâmetros de estrutura e de função do VE apresentaram evolução com a idade muito próxima dos ratos com nutrição convencional, salientando-se, no entanto, o aumento progressivo da frequência cardíaca e dos índices de função sistólica, não verificado no grupo controlo. Histologicamente, também não houve evidência de anomalias coronárias, do teor de elastina ou de colagénio do coração. Em corte horizontal, a nível dos ventrículos, pôde observar-se parede ventricular e septo interventricular bastante espessados. Aparentemente, um perfil de risco para eventos cardiovasculares pareceu desenhar-se neste grupo.^{387,434,438,439} Verificou-se aumento da MVE e da razão MVE/peso do animal, por maior espessura do SIV e da parede posterior do VE, bem como o já citado aumento de frequência cardíaca ao longo do tempo de sobrecarga glucídica. Esta evidência surge provavelmente na sequência de hiperactividade simpática, eventualmente secundária também ao aumento do peso, à presença de depósitos abundantes de tecido adiposo intrabdominal e epicárdico, a hiperglicemia, hipertrigliceridemia e possível insulinoresistência,^{433-435,437-439} com conhecida repercussão deletéria sobre as células- β pancreáticas⁶⁹ e aparelho cardiovascular.^{449,622-624} Constatou-se, contudo, preservação e até aparente melhoria da capacidade funcional do VE em repouso, com valor discretamente superior de FEnVE e FEjVE, não tendo sido testada a resposta ao *stress*.^{549,550} Este perfil de risco, designado por alguns Autores como *diabesidade*,⁶²⁵ esteve igualmente patente na maioria dos humanos com diabetes e em grande parte dos idosos não-diabéticos, sob a forma de síndrome plurimetabólica, aliado sobretudo a um elevado perímetro de cintura e do ICA, predominantemente no sexo feminino. Também a espessura elevada do SIV e da parede posterior do VE redundaram no aumento de

IMVE para os indivíduos idosos, com hipertrofia excêntrica preponderante em controlos sendo principalmente concêntrica em diabéticos.^{294,626-628}

Sacrificados às 32 semanas de vida, os animais sujeitos a sobrecarga glucídica crónica (Grupo III) apresentaram ilhéus pancreáticos normais alternando com outros de celularidade reduzida, alterações idênticas àquelas encontradas no grupo controlo (Grupo II) e, em parte, atribuíveis à idade. Contudo, neste Grupo III, para além da vacuolização do citoplasma dos hepatócitos, o fígado exibiu esteatose e estase moderada, com hemácias nos sinusóides. O rim não mostrou alterações significativas mas, em alguns glomérulos, observou-se retracção do tufo glomerular e aumento do espaço subcapsular, tal como nos animais da mesma idade, no grupo controlo. A parede da aorta apresentou espessura normal, evidenciando discreto edema em algumas zonas. Os cortes de coração mostraram discreto aumento da espessura das paredes do VE em comparação com os animais-controlo da mesma idade, achados estes consistentes com os dados obtidos no exame ecocardiográfico, sobretudo o das 16 semanas, atenuando-se a diferença com a idade.

No modelo de rato diabético tipo 1, representado pelo Grupo IV, a evolução positiva dos parâmetros cardíacos com o atingir da idade adulta não se verificou de modo valorizável, divergindo assim dos restantes grupos. Encontraram-se animais de baixo peso, com corações de pequena dimensão mas, ainda assim, de diâmetros ventriculares esquerdos, MVE e índice de massa cardíaco proporcionalmente aumentados, evidência que compromete a importância da hiperinsulinemia como condicionante de hipertrofia ventricular esquerda e disfunção cardíaca⁶²⁹ alertando, mais uma vez, para o papel preponderante da hiperglicemia (e eventual insulinoresistência associada) nesse processo. Parece portanto provável que os efeitos da carência crónica da hormona insulina aliados às consequências da hiperglicemia e dislipidemia secundárias tenham desempenhado um papel primordial nas anomalias cardiometabólicas verificadas neste grupo. A função ventricular esquerda, por exemplo, ressentiu-se do ambiente dismetabólico em questão e o baixo peso dos animais associou-se a maior risco de mortalidade precoce. Este facto é consistente com os achados de alguns Autores,^{17,44,538,5461,630,631} verificando existir maior vulnerabilidade para morbilidade e mortalidade cardiovascular em indivíduos de baixo peso, com provável efeito protector associado a um maior peso corporal, conhecido por *paradoxo da obesidade*, embora sem prejuízo de melhoria de prognóstico quando se encetam medidas tendentes a normalização ponderal. Detectou-se ainda grande instabilidade eléctrica, com arritmias frequentes o que poderá advir, em parte, de níveis baixos de magnesemia.⁴⁶⁰ Corroborando os resultados do ecocardiograma, o exame anatomo-patológico do coração evidenciou pequenas dimensões das cavidades cardíacas, com menor espessura do SIV e da parede posterior do VE em relação aos controlos mas, e apesar da insulinoopenia, índice de massa cardíaco significativamente superior ($2,76 \pm 0,45$ em controlos do Grupo I *versus* $3,67 \pm 0,89$ em ratos diabéticos do Grupo IV, $p=0,006$). Dada a pequena estatura dos animais, o

valor deste índice superou ainda o dos animais sujeitos a sobrecarga glucídica. Tal facto vem, portanto, pôr em causa o papel habitualmente atribuído ao suposto hiperinsulinismo da DMT2 na génese da remodelagem maladaptativa do VE,⁶²⁹ pois assiste-se a hipertrofia cardíaca na diabetes mesmo em carência de insulina. Mais do que os níveis circulantes desta hormona, constituirá provavelmente o fenómeno de insulinoresistência, associado à hiperglicemia, factor decisivo na patogénese da hipertrofia ventricular esquerda. As colorações destinadas a colocar em evidência as fibras de elastina e de colagéneo não mostraram alterações estruturais no coração e na aorta, em comparação com o grupo controlo (Grupo I). A aorta abdominal, tal como nos elementos do Grupo III, apresentou áreas de edema da parede, provavelmente secundários a alterações de osmolaridade e de permeabilidade do endotélio.⁴⁵⁰ O fígado exibiu, à semelhança dos animais idosos ou sujeitos a sobrecarga glucídica, focos de esteatose e de vacuolização do citoplasma. A destruição das células pancreáticas foi evidente neste grupo, resultante da acção tóxica da administração em dose única de STZ mas eventualmente perpetuada pela gluco-lipotoxicidade do estado de diabetes, expressando ainda, em alguns casos, discreto grau de infiltrado inflamatório.^{69,386,398} Baseando-nos em estudos afins, poder-se-á supor que a provável existência de infiltração lipídica, apoptose celular e hipertrofia maladaptativa a nível cardíaco decorrerá fundamentalmente da hiperglicemia e alterações dismetabólicas dela decorrentes.⁴³⁷⁻⁴³⁹ De facto, apesar de se tratar de animais com aparente atraso de crescimento, possuíam paradoxalmente características sugestivas de envelhecimento precoce, como fusão de massas musculares (sarcopenia),^{65,510} debilidade física e lentificação de movimentos, cataratas e perda de pilosidade. As cáries dentárias foram mais frequentes no Grupo III.

Nos humanos estudados, não havia evidência de carência insulínica. Esta hormona anabólica é necessária ao bom funcionamento cardíaco por permitir uma melhor utilização da glicose de acordo com a maior ou menor necessidade metabólica do músculo cardíaco.^{415,435,629} Também a glicose, em níveis fisiológicos, favorece o seu próprio consumo de forma rentável e eficiente.^{23,632} Contudo, o excesso de glicose circulante acaba por condicionar glicosilação dos receptores de insulina e diminuição da sua eficácia na utilização periférica de glicose (gluco-resistência),⁴⁹⁰ com recurso a metabolismos alternativos e menos eficientes, como seja o de algumas vias de metabolismo lipídico.^{69,437} O saldo energético positivo resultante converte-se na acumulação de tecido adiposo e infiltração lipídica de vários órgãos, entre os quais o coração e o sistema vascular, conduzindo a maior ou menor afectação da sua função.^{435,437,633,634} A insulina, por si só ou associada a elevação de pró-insulina,¹⁹³ quando em excesso e na presença de hiperglicemia, será mais um factor de lesão endotelial e acelerador de aterosclerose do que propriamente um agente de lesão directa do miocárdio, embora através do seu efeito anti-natriurético e de retenção de fluídos possa potenciar manifestações clínicas frustes de disfunção cardíaca quer sistólica quer diastólica.⁶²⁹

Considerações finais e Síntese Conclusiva

6. Considerações finais e síntese conclusiva

Desde a embriogénese até à velhice, várias são as transformações porque passa o coração e o sistema cardiovascular, num percurso de formação/ adaptação que pretende responder a todas as diferentes necessidades do organismo, basais e suplementares, fisiológicas ou patológicas, ao longo da vida e no quotidiano de cada indivíduo. Da hipertrofia construtiva, dinâmica e vigorosa quando em idade jovem, evolui para um formato de maturidade, de paredes proporcionalmente menos espessas e FC mais estável (segundo resultados encontrados no estudo *in vivo*) para, mais tarde, sobretudo face a sobrecarga glucídica continuada, voltar a apresentar novamente hipertrofia, sobretudo do SIV e da PPVE, desta vez degenerativa, reconstrutiva e frequentemente maladaptativa (conforme evidenciado no estudo clínico). Esta evolução ficou assim documentada com as avaliações ecocardiográficas dos animais ao longo da vida e complementada com a informação colhida em humanos. Contudo, os índices funcionais sistólicos clássicos, FEjVE e FEnVE, avaliados em repouso, vão-se mantendo dentro de valores considerados normais, embora com valor inferior em indivíduos diabéticos.

Em idosos, a diástole do VE, avaliada apenas na investigação clínica, comporta-se de modo bem diferente do descrito para o adulto jovem saudável, seguindo-se a uma contracção ventricular prolongada, muitas vezes para além do encerramento da válvula aórtica. O alongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico e do tempo de desaceleração da onda E, bem como a redução da razão E/A, compõem vários padrões de disfunção diastólica desde anomalias de relaxamento até perturbação da distensibilidade das paredes do VE, invertendo progressivamente a sua magnitude à medida que se avança para um padrão restritivo. Quando existe concomitantemente DMT2, a evolução para este padrão é mais provável, com maior tendência para aumento de pressão telediastólica do VE e de pressão capilar pulmonar, tal como traduzido por aumento da razão E/Vp e redução de S/D. Com a técnica de *ecodopplercardiografia* convencional, esta situação é habitualmente denominada de disfunção diastólica com FEjVE preservada, frequente em idosos e em diabéticos de qualquer idade.

Sabe-se também que a torção do VE sofre mudanças ao longo da vida começando, na infância, pela rotação simultânea de ápex e base em sentido horário, com menor amplitude de torção, progredindo, na idade adulta, para um padrão bifásico, com pequeno movimento horário do ápex e anti-horário da base inicial, antes da abertura da válvula aórtica, para logo depois enrolar em sentido contrário, durante a fase ejeccional do VE, seguindo-se o respectivo *untwist*. Em idade mais avançada, não se observa essa primeira fase, mantendo-se apenas a segunda, e rodando o VE à custa do ápex, por vezes com ligeiro aumento de amplitude de ângulo de torção. No presente estudo, foi evidente esta última constatação assinalando-se, contudo, compromisso significativo de torção no grupo com DMT2. Não foi considerada a avaliação desta entidade em situações de arritmia, valvulopatia, dispositivo intracardíaco ou perante esforço físico.

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

Como pares inseparáveis do funcionamento do coração, órgão crucial, encontra-se todo o sector vascular arterial e ainda o ambiente endocrino-metabólico que com ele estão interligados, numa engrenagem que se pretende perfeita, otimizando a relação *produção/consumo* de energia a nível celular. De facto, a idade imprime alterações importantes tanto no território vascular como na génese de um ambiente dismetabólico, para o que concorre um passado de hábitos alimentares e de vida mais liberalizados, ambas as situações agravadas com a presença concomitante de DMT2. O modelo de DMT1 do rato *Wistar*, com hiperglicemia e insulinopenia crónicas, alerta-nos para um ambiente dismetabólico diferente, com repercussão sobre o coração divergente de todos os outros grupos e contrastante com a sarcopenia verificada a nível dos grupos musculares esqueléticos; o primeiro apresenta-se proporcionalmente hipertrofiado, com tradução no aumento do índice de massa ventricular esquerdo (aferida a MVE para o peso do animal) e do índice cardíaco *post-mortem*, enquanto se destaca marcada atrofia e debilidade da musculatura esquelética global. Também nos idosos não-diabéticos, o IMVE está aumentado apesar da tendência para perda muscular generalizada. Todavia, o que obviamente interessa não será apenas a quantidade de músculo mas a sua qualidade.

O exame de tecido cardíaco, em microscopia óptica, não revela alterações notáveis com a idade ou com a presença de DMT2, inversamente a outros órgãos que mostram diminuição da celularidade como pâncreas, rim e fígado, exibindo este vacuolização dos hepatócitos, estase sinusoidal e esteatose, ou mesmo ao tecido vascular arterial que apresenta zonas limitadas de edema entre as fibras elásticas da parede. A utilização de imunocitoquímica e de outras técnicas de biologia molecular para definir o alcance de fenómenos como a apoptose, a distribuição e natureza dos componentes da matriz (como diversos tipos de colagénio, elastina, fibronectina e outros), ou mesmo elementos do citoesqueleto do cardiomiócito (como a titina), poderão caracterizar com a devida acuidade qual ou quais os mecanismos envolvidos nas alterações estruturais e funcionais detectadas a nível cardíaco, tornando-se potenciais pontos-alvo para intervenção terapêutica precoce. Também o estudo da expressão de alguns genes tornará porventura mais claras as razões de tendências distintas para algumas das anomalias encontradas, com a idade ou com a DMT2.

Apesar de alterações mínimas na microscopia de luz e de uma fracção de ejeção acima dos 50%, considerada normal na maior parte dos estudos publicados, torna-se evidente que, em idosos, este estado de aparente normalidade encobre um vasto leque de anomalias de estrutura e de função, mais ou menos subtis, inaparentes ou pouco valorizadas nos exames convencionalmente realizados. Subjacente, existe já um certo grau de disfunção sistó-diastólica do VE em grande percentagem dos casos, com índice de Tei elevado, áreas segmentares de diminuição de *strain* e de *strain rate*, e perturbações da torção do VE. Sobretudo em diabéticos, essas alterações são mais frequentes e mais graves, conjuntamente com maior tendência para afectação da torção e do *untwist*, dificuldades no relaxamento e na fase precoce de enchimento

ventricular, obrigando a um contributo auricular significativo, menor velocidade de propagação do fluxo diastólico intraventricular mitro-apical, progressivo compromisso da distensibilidade do VE, aumento da pressão telediastólica, da pressão na AE e, em alguns casos, da pressão capilar pulmonar.

Coloca-se portanto a questão: será que deve ser aceite como normal para o idoso um valor inferior de FEjVE, por ser atribuível à idade? Ou, pelo contrário, deverá ser considerado o elevado risco de falência cardíaca, mesmo para valores de 50% a 60% de FEjVE, uma vez que, no geronte, estes valores correspondem quase invariavelmente a índices de desempenho do miocárdio alterados em repouso (E/A, índice de Tei, E/Vp, *strain*, *strain rate*, torção, perfil diastólico, entre outros), admitindo-se existir ainda compromisso de reserva diastólica e contráctil pelo que qualquer factor de *stress* poderá desencadear clínica de insuficiência cardíaca quer sistólica quer diastólica? Será legítimo descansar sobre as transformações sofridas com o acumular dos anos, mesmo que reconhecidas como fazendo parte de um processo fisiológico, mas que acompanha de perto os traços do patológico? De facto, como sublinhado na introdução deste trabalho, a ténue fronteira que separa envelhecimento de doença subclínica é frequentemente difícil de traçar. Esta indefinição está patente nos resultados obtidos no presente estudo cardíaco de idosos autónomos, socialmente activos e praticamente assintomáticos. Contudo, torna-se bem definida e inegável a propensão para falência cardíaca no caso de existir diabetes *mellitus*, quer no modelo de diabetes tipo 1 quer nos humanos com diabetes tipo 2, mesmo que seja conseguido melhor controlo lipídico, marcadores inflamatórios e de lesão endotelial mais favoráveis, níveis semelhantes de pressão arterial e de IMC. Há que sublinhar que, com o avançar da idade, se vai atingindo o limiar de capacidade funcional dos vários órgãos e sistemas de tal modo que qualquer resposta a noxas internas e externas, fisiológicas ou patológicas, encontra assim esgotada a possibilidade de resposta adaptativa às várias situações e solicitações. Mesmo na idade avançada, o indivíduo diabético, apesar de vigilância clínica atenta e uso de terapêutica cardioprotectora corrente, de hábitos de vida cuidados, ainda sem evidência de outras complicações vasculares e independentemente da coexistência de HTA ou dislipidemia, revela indubitável vulnerabilidade para afectação mais pronunciada de estrutura e função sistodiastólica do VE o que, em certa medida, explica o elevado número de casos em que insuficiência cardíaca e diabetes *mellitus* se revelam e/ou se descompensam mutuamente, nesta faixa etária.

Salienta-se, no entanto, a importância da adopção de um estilo de vida saudável para preservação da funcionalidade dos vários órgãos e sistemas ao longo do percurso da existência humana, contornando e modulando as arbitrárias e mais ou menos selectivas determinações genéticas.

As novas técnicas de *Ecodopplercardiografia* (tecidual e *speckle tracking*), facilmente reproduzíveis e com a possibilidade de tratamento *off-line* dos dados brutos adquiridos na origem, constituem auxiliar precioso para o estudo do funcionamento cardíaco, nomeadamente do VE,

fornecendo informação mais detalhada e abrangente, com respeito pela salvaguarda das particularidades inerentes a idades mais avançadas.

A ausência de correlações directas entre a idade e os vários parâmetros ecocardiográficos alterados (existindo apenas para a fracção de ejeção do VE e velocidade máxima da onda A pulmonar), estado glucometabólico, marcadores de função cardíaca e níveis séricos de elastases alerta-nos para o facto de que a população idosa, embora por um lado possa aparentar características gerais comuns e quadros clínicos semelhantes, por outro reveste-se de particularidades que determinam uma enorme heterogeneidade no tipo e grau de anomalia cardíaca subjacente. O contrário também se verifica: para uma mesma etiologia são muito diversas as manifestações clínicas, os achados laboratoriais e imagiológicos, não se podendo definir um padrão de comportamento para o VE baseado apenas num ou dois critérios mas sim na conjugação de vários.

À luz dos conhecimentos actuais, e ultrapassada que foi a teoria de que o compromisso sistólico do VE seria a causa principal da produção de sintomas de falência de bomba, quer no idoso quer no idoso diabético, desconhecendo-se então o contributo da fase diastólica, a qual posteriormente passou a ocupar lugar de relevância clínica, parece sensato afirmar que dificilmente existirá, mesmo no envelhecimento saudável, qualquer um dos compromissos isoladamente. Deve a abordagem clínica, laboratorial e imagiológica, particularmente no que diz respeito à avaliação ecocardiográfica, ser metódica e abrangente, de modo a conseguir equacionar para cada indivíduo qual o componente de função mais afectado no momento, permitindo orientar o correcto apuramento da(s) etiologia(s) subjacentes (nomeadamente focalizando determinados pontos-chave do metabolismo cardíaco e vascular), de modo a se poder optar então por estratégias terapêuticas mais adequadas.

No caso do idoso diabético, maior será a necessidade e o interesse em obter informação precoce e regular segura sobre o estado de funcionamento cardíaco, uma vez que o seu aparelho cardiovascular se encontra sujeito a um ambiente dismetabólico crónico com processos acelerados de lesão endotelial, aterosclerose precoce, alterações do miócito e da matriz extracelular. Portanto, um conhecimento mais completo da sua função ventricular esquerda permitirá intervenção ajustada no estilo de vida, no controlo de factores de risco e na aplicação de medidas terapêuticas em tempo oportuno, dirigidas às disfunções detectadas. Este conjunto concertado de medidas conduzirá certamente a um porvir mais favorável, ao possibilitar a prevenção quer da progressão da doença quer da ocorrência de descompensações clínicas frequentes, contribuindo assim para melhor qualidade de vida e sobrevida do indivíduo idoso com diabetes *mellitus* tipo 2.

Resumo

7. RESUMO

Partindo da evidência de que *insuficiência cardíaca* e *DMT2* se associam frequentemente e de modo gravoso à medida que o indivíduo envelhece, procurou-se conhecer, em modelo animal e em humanos, a qualidade da estrutura e função cardíacas com o avançar da idade, tendo em conta o grau de controlo glucídico, bem como um possível estado pró-inflamatório associado, frequentemente designado por "*inflamm-aging*", incluindo nesta avaliação, para os humanos, o nível sérico de elastase.

No ensaio *in vivo*, analisou-se um total de 48 machos *Wistar Han*, distribuído aleatoriamente por 4 grupos: G I e G II – sem manipulação e sacrificados às 16 e 32 semanas de vida respectivamente; G III – sujeito a sobrecarga glucídica (modelo DMT2) e sacrifício à 32ª semana; G IV – sujeito a indução química de diabetes (modelo DMT1) e sacrifício à 16ª semana. Em cada avaliação (8ª, 16ª e 32ª semanas), efectuou-se ecocardiograma, registo de dados biométricos e glicemia ocasional. No momento do sacrifício, procedeu-se a colheita de sangue para doseamento de glicose, colesterol total, triglicédeos, BNP e PCRas, bem como de material para exame histológico, incluindo coração e aorta.

Os parâmetros ecocardiográficos de estrutura do VE revelaram incremento progressivo ao longo do período de crescimento e estabilização a partir da idade adulta, enquanto a FC e índice MVE/peso animal se mantiveram estáveis. Os índices de função sistólica do VE não sofreram modificação significativa. As glicemias mostraram tendência para valores mais elevados no período de crescimento com posterior decréscimo, sobretudo a partir das 16 semanas. Não se detectaram alterações para coração e aorta com a idade. Quando sujeitos a sobrecarga glucídica crónica (G III), os animais demonstravam maior corpulência, hiperglicemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, aparecimento precoce de cataratas e de cáries dentárias, abundantes depósitos de gordura intra-abdominal e pericárdica, espessamento das paredes do VE, esteatose hepática e áreas de edema na parede da aorta abdominal, sem alterações da histologia cardíaca. Os valores dos parâmetros ecocardiográficos foram sobreponíveis aos dos controlos. O G IV revelou atraso de crescimento, hiperglicemia marcada, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e, paradoxalmente, aspecto de envelhecimento prematuro, com fusão e debilidade de massas musculares, aumento do diâmetro abdominal, estase gástrica e intestinal, cataratas muito precoces, queda de pêlo e lentidão de movimentos. Os parâmetros ecocardiográficos de estrutura e função cardíaca sofreram redução em relação aos controlos, mantendo diâmetros do VE perto do normal e índice de massa cardíaco superior, com frequentes alterações de ritmo. Sobressaía a esteatose hepática e o edema da parede da aorta. Os valores de PCRas e de BNP não evidenciaram alterações com a idade ou diferenças notáveis entre grupos.

No estudo clínico, incluíram-se 67 indivíduos com idade ≥ 65 anos, FEjVE $> 50\%$, sem alterações da motilidade segmentar do VE ou antecedentes de insuficiência cardíaca, dos quais

33 com DMT2 sem complicações; sem outras comorbidades significativas. Tratou-se de um estudo transversal e observacional, englobando anamnese, exame físico completo (antropometria, PA e FC) e avaliação laboratorial [valores séricos de glicose, HbA_{1c}, fructosamina, colesterol total, LDL, HDL e não-HDL, triglicédeos, ácido úrico, magnésio, BNP, PCR e elastase; microalbuminúria; MAPA, ECG, ecocardiograma *Doppler* convencional, tecidular (TDI) e análise por *speckle tracking* (STI) de *strain*, *strain rate* e torção do VE].

O excesso ponderal foi comum a ambos os grupos, com predomínio centrípeto sobretudo em diabéticos e no sexo feminino. O grupo controlo apresentou glicemia, HbA_{1c} e fructosamina no limiar superior do normal, colesterol total, LDL, HDL e não-HDL, PCR, BNP, elastase e microalbuminúria mais elevados. Encontrou-se valor de PA sistólica elevado em ambos os grupos, com média de 24 horas superior no grupo diabético, onde se encontrou maior número de *non-dippers* e *risers* e PP mais ampla. O ecocardiograma *Doppler* convencional mostrou FC, SIV, PPVE, MVE, E/Vp e velocidade máxima de D pulmonar significativamente superiores em diabéticos assim como valores inferiores de FEjVE., Vp, S/D e volume da AD. Nos diabéticos, predominou hipertrofia concêntrica e nos controlos hipertrofia excêntrica. O *Doppler* tecidular mostrou resultados sobreponíveis nos dois grupos. A disfunção diastólica foi predominante e mais grave no grupo com DMT2, embora a maioria se tenha incluído no estadio I, sendo o sexo feminino o mais afectado. A técnica de STI evidenciou alterações da motilidade segmentar sistó-diastólica do VE, mais acentuadas na DMT2, de modo significativo para *strain* e *strain rate* de alguns segmentos. A redução do ângulo de torção foi muito significativa nos diabéticos, à custa da rotação do ápex, com redução discreta para a torção propriamente dita. Nos indivíduos com disfunção diastólica, detectou-se o mesmo tipo de comportamento, acentuando-se a diferença. Qualitativamente, a torção apresentou ainda alterações marcadas, sobretudo na DMT2. Não se encontrou correlação com o nível de elastase.

Em suma, a idade não parece condicionar espontaneamente alterações do metabolismo glucídico mas a introdução de alterações na dieta ou na função pancreática é determinante para que se desenvolva um ambiente dismetabólico, com a hiperglicemia a sobressair como factor associado a um maior compromisso vascular e cardíaco sistó-diastólico, aparentemente sem relação directa com o teor de elastase circulante. Na idade avançada, novas tecnologias de análise do comportamento do VE revelam, de modo mais rigoroso e abrangente, importantes e frequentes alterações subclínicas, indetectáveis pelos métodos convencionais de abordagem.

Summary

8. Summary

Considering the evidence that *heart failure* and *T2DM* frequently occur together and with increasing severity in older people, one aimed to find out about the quality of cardiac structure and function with advancing age, both in the animal model and in humans, taking into account the degree of glucose control, as well as a putative simultaneous pro-inflammatory state, recently referred to as "*inflamm-aging*", also including in this evaluation the level of circulating elastase.

The *in vivo* experiment studied a total of 48 male *Wistar Han*, randomly allocated to 4 groups: G I and G II – non manipulated animals, sacrificed at 16 weeks and 32 weeks old respectively; G III – subjected to saccharose challenge (T2DM model), sacrificed by week 32; G IV – subjected to chemically induced diabetes (T1DM model), sacrificed by week 16. In each evaluation (8th, 16th and 32nd weeks), echocardiogram, biometric data and occasional glucose values were performed. At the moment of sacrifice, blood sample was collected for determination of glucose, total cholesterol, triglycerides, BNP and hsRCP, as well as specimens for histological exam, including heart and aorta.

Echocardiographic LV structural parameters increased throughout the growing up period and stabilized from adult age onwards, but HR and the ratio LVM/animal weight remained unaltered. Functional indexes did not change significantly. Glycemia showed tendency to higher values during early life with subsequent decline, mainly after the 16th week. Cardiac and aorta histology was normal. When submitted to prolonged sucrose challenge (G III), these animals showed greater corpulence, hyperglycemia, hipercholesterolemia and hipertriglyceridemia, premature cataracts, dental caries, abundant deposits of intra-abdominal and pericardiac fat, increased left ventricular wall thickness, hepatic steatosis, arterial wall focal edema, without histological changes of cardiac tissue. Echocardiographic parameters were similar to those of controls'. G IV presented growing retardation, hyperglycemia, hipertriglyceridemia, hipercholesterolemia and, paradoxically, features of premature aging with sarcopenia, increased abdominal volume, gastric and intestinal stasis, premature cataracts, fur fall and slow motion. Echocardiographic structural and functional parameters were reduced when compared to controls, although maintaining LV dimensions close to normal, with frequent rhythm abnormalities. Cardiac mass index was higher than in controls. Liver steatosis and aorta wall edema were notable findings. Values of hsRCP and BNP did not show any significant modifications with age or varied considerably among groups.

The clinical study included 67 subjects aged 65 years or older, LVEF > 50% without LV segmental motility abnormalities in conventional echocardiogram or history of heart failure, 33 of which with T2DM but absence of complications; no other known major co-morbidities.

This was a cross-sectional observational study encompassing anamnesis, complete physical exam (anthropometry, blood pressure and heart rate), and laboratorial tests [blood glucose, HbA_{1c}, fructosamine, total cholesterol, HDL, LDL and non-HDL, triglycerides, uric acid, magnesium, BNP, CRP, elastase; microalbuminuria; ABPM, ECG, conventional *Doppler* echocardiogram, tissue *Doppler* and *speckle tracking image* (STI) analysis of LV longitudinal *strain*, *strain rate* and torsion].

Excessive body weight was common to both groups, with central distribution of adiposity, mainly in T2DM and in the female gender. The control group presented glycemia, HbA_{1c} and fructosamine values close to the upper normal limit, and higher levels of total, LDL and non-HDL cholesterol, CRP, BNP, elastase and microalbuminuria. There was a slight increment in systolic values in both groups but a higher 24-hour mean BP for diabetic patients, where a greater number of *non-dipping* and *riser* patterns was found, with a wider pulse pressure. Conventional *Doppler* echocardiogram presented significantly higher values for HR, IVS, LVPW, LVM, E/Vp and peak velocity of pulmonary D wave in diabetic patients, as well as significantly lower values of LVEF, Vp, S/D and RA volume. Most of the diabetic individuals had LV concentric hypertrophy while controls mostly presented eccentric hypertrophy. Tissue *Doppler* echocardiographic values were similar in both groups. Diastolic functional abnormalities were preponderant but more frequent and severe in the diabetic group, although the majority belonged to grade I. The female gender was the most affected one. STI technology uncovered frequent disturbances of LV systo-diastolic segmental motility, markedly important in T2DM, detecting significant reduction of *strain* and *strain rate* of several segments. Reduction of torsion angle amplitude was quite significant in T2DM, largely due to apex rotation impairment, but with slight reduction of torsion itself. Amidst the individuals with diastolic dysfunction, torsion evidenced the same kind of behavior, although with a larger difference. Torsion also showed marked qualitative abnormalities, more often in diabetic patients. There was no correlation with serum level of elastase.

Thus, age for itself does not seem to spontaneously implicate alterations of glycaemic values, but the introduction of modifiers into diet or pancreatic function is determinant to the development of a dismetabolic environment, with hyperglycemia being the paramount factor associated to the vascular and cardiac systo-diastolic compromise apparently without direct relation to the circulating elastase. With ageing, new technologies for the analysis of LV performance show, in a more accurate and comprehensive way, remarkable and frequent sub-clinical abnormalities, so far undetectable with the conventional methodology.

Bibliografia

9. BIBLIOGRAFIA

1. **DGS PORTUGAL**, Programa nacional para a saúde das pessoas idosas. Direção-Geral da Saúde. Divisão de Doenças Genéticas, Crónicas e Geriátricas – *DGS*, Lisboa 2006 ISBN 972-675-155-1
2. **Moura C**, SÉCULO XXI – SÉCULO DO ENVELHECIMENTO. *Lusociência* 1ª ed., Loures 2006 ISBN 927-8930-34-8
3. **Levet M**, Viver Depois dos 60 Anos. Biblioteca Básica de Ciência e Cultura, *Instituto Piaget* (ed.), Lisboa 1995 ISBN 972-771-002-6
4. **Caruso LB, Silliman RA**. Geriatric Medicine In: *Harrison's PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE*. Fauci AS [et al.] editors, 17th ed, *MacGraw-Hill, USA* 2008 ISBN 978-0-07-159991-7; chap 9: 53-62
5. **Robert L**. O Envelhecimento – Factos e Teorias. Biblioteca Básica de Ciência e Cultura, *Instituto Piaget* (ed.), Lisboa 1995 ISBN 972-8245-46-7
6. **Rendas AB**. Adaptações Normais e Patológicas do Organismo Humano durante o Envelhecimento – “idade biológica” versus “Idade cronológica”. Envelhecer Vivendo. Coleção *Saúde e Sociedade* n.º 8, *Coimbra Quarteto* ed., Coimbra 2001 ISBN 972-8535-86-4; cap 3: 47-56
7. **Jacquard A**, A Explosão Demográfica. Biblioteca Básica de Ciência e Cultura. *Instituto Piaget* (ed.), Lisboa 1993 ISBN 972-9295-62-X
8. **Pinto AM**. Envelhecimento: das Teorias à Fisiopatologia. Envelhecer Vivendo. Coleção *Saúde e Sociedade* n.º 8, *Coimbra Quarteto* ed., Coimbra 2001 ISBN 972-8535-86-4; cap 1: 11-29
9. **INE**. O Envelhecimento em Portugal – Situação demográfica e sócio-económica recente das pessoas idosas (síntese de estudo do INE em sintonia com II Assembleia Mundial sobre o Envelhecimento, Madrid 2002). *Actualidades do INE* www.alea.pt/html/actual/html/act29.html, consultado em 21-01-2008
10. **Instituto Nacional de Estatística**. Estatísticas Demográficas – 2007, População e Sociedade. *Instituto Nacional de Estatística*, IP ed., Lisboa 2008 – Portugal ISBN 978-972-673-961-6
11. **Unidade Local de Saúde do Alto-Minho, EPE, Serviço de Saúde Pública do Alto Minho** Gabinete de Administração em Saúde e Epidemiologia. Estatísticas Demográficas 2001-2007 – Distrito de Viana do Castelo e seus concelhos. *ULSAM*, Viana do Castelo 2009
12. **Unidade de Saúde Pública do Alto Minho (Observatório da USPAM)** – Gabinete de Administração em Saúde e Epidemiologia. Estatísticas Demográficas 2001-2008 – Distrito de Viana do Castelo e seus concelhos. *ULSAM*, Viana do Castelo 2010
13. **INE/DECP** (Instituto Nacional de Estatística/ Departamento de Estatística Censitária e de População), Estimativas e Recenseamentos Gerais da População (*INE/DECP* 2002, Censos 2001)
14. Instituto Nacional de Estatística (Portugal), Estatísticas Demográficas 2009, ed. *INE*, IP, Lisboa – Portugal 2010 ISBN 978-989-25-0055-3
15. **Pinto AM**. Reflexão sobre o envelhecimento em Portugal. *Geriatrics* 2006 (Ed. Portuguesa); 2 (11): 74-86
16. www.bionetonline.org/portugues/Content/ll_leg.l.htm, consultado em 21-01-2008
17. **Oreopoulos A, Kalantar-Zadeh K, Sharma AM, Fonarow GC**. The Obesity Paradox in the Elderly: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Geriatr Med* 2009; 25: 643-59
18. **Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al.** ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Document. *Circulation* 2011; 123: 2434-506
19. **Alberti KG, Zimmet PZ**. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53
20. **ADA Standards of Medical Care in Diabetes – 2011**: ADA Position Statement. *Diabetes Care* 2011, 34 (Suppl. 1): S11-S61 American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011; vol.34 (Suppl.1): S11-S61

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

21. **King H, Aubert RE, Herman WH.** Global Burden of Diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31
22. **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.** Global prevalence of diabetes – Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53
23. **Meneilly GS.** Pathophysiology of Diabetes in the Elderly. In: *Diabetes in Old Age*. Sinclair and Finucane editors, 2nd ed. West Sussex, UK 2001, ISBN 0-471-49010-5; chap 2: 17-23
24. **Powers AC.** Diabetes Mellitus, In: *Harrison's PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE*. Fauci AS [et al.] editors, 17th ed. MacGraw-Hill, USA 2008, ISBN 978-0-07-159991-7; chap.338: 2275-304
25. **Correia LG, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, Cardoso SM.** First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study – Portuguese Diabetes Association (APDP), *Diabet Med* Lisbon 2010;27(8):879-81
26. **Centers for Disease Control and Prevention (CDCP).** National Diabetes Fact Sheet – national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: US. *Department of Health and Human Services, CDCP*, 2011
27. **Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al.** Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. *The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NAHNES III)*, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998, 21: 518-24
28. **The DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) Study Group.** Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes care* 2003; 26: 61-9
29. **Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer M-J, et al.** The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes and Cardiovascular Diseases. *Eur Heart J* 2007; (9) Suppl. C: C3-C74
30. **Harris MI, Klein R, Welborn TA, et al.** Onset of NIDDM occurs at least 4 - 7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992, 15: 815-9
31. **Barret-Connor E, Ferrara A.** Isolated post challenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older woman and man: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236-9
32. **De Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, et al.** Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926-31
33. **The DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) Study Group.** Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Int Med* 2001; 161: 397-404
34. **Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmer PZ.** Isolated post challenge Hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42: 1050-4
35. **Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A.** Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-4
36. **Qiao Q, Pyorala K, Pyorala M, Nissinen A, Lindstrom J, Tilvis R, Tuomilehto J.** Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002; 23: 1267-75
37. **Cardoso SM, Duarte R, Valadas C, Rodrigues E, Correia LG.** Hiperglicemia Pós-Prandial na Vida Real (Estudo GLIPP). *Rev Port Diabetes* 2009; 4 (3): 100-107
38. **Recomendações da Federação Internacional da Diabetes (IDF) para o Tratamento da Hiperglicemia Pós-Prandial.** Tradução Portuguesa: Brito CP e Duarte R. *Rev Port Diabetes* 2007; 2 (4) Supl: 21-36
39. **Saldanha H.** Bem viver para bem envelhecer – Um desafio à Gerontologia e à Geriatria. Lidel editora, ISBN 978-972-757-508-4, Lisboa 2009

40. **Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D et al.** Postprandial glucose regulation and diabetes complications. *Arch Intern Med* 2004; 164:2090-5
41. **Giles TD.** Atherogenesis and Coronary Artery Disease. In: Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management, Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors, 4th ed., Philadelphia 2008 – *Lippincott Williams and Wilkins* ISBN 978-0-7817-8205-0; chap A65: 209-13
42. **Blake R, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM.** Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004; 53: 2095-100
43. **Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J.** International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 Diabetes Prevention. *Diabet Med* 2007, 24: 451-63
44. **Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral Da Saúde.** Direção de Serviços de Cuidados de Saúde, Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes – Lisboa: DGS, 2008 ISBN 978-972-675-180-9
45. **Schwarz PE, Muiyelle F, Valensi P, Hall M,** on behalf of the Diabetes Prevention Forum – IDF Europe: The European Perspective of Diabetes Prevention, *Horm Metab Res* 2008; 40: 511-4
46. **Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al.** Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50
47. **Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al.** Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673-79
48. **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Lachin LM, et al.** Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002, 346: 393-403
49. **Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al.** Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677-86
50. **Pan XR, Li G, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al.** Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544
51. **Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al.** The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1783-1789
52. **Chiasson J, Gomis R, Hanefeld M, Josse R, Karasik A, Laakso M,** for The STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-77
53. **DCCT:** 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: 977-986
54. **DCCT-EDIC:** Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-389 [outro???](#)
55. **UKPDS:** Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853
56. **Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Mathews DR, Neil HA.** 10-Year Follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359 (15): 1577-1589
57. **Colagiuri S, Cull CA, Holman RR,** UKPDS Group. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? (UKPDS 61) *Diabetes Care* 2002; 25: 1410-17
58. **Racah D.** Importance of blood glucose management in the multifactorial approach of absolute cardiovascular risk in type 2 diabetes: the lessons from the Steno 2 Study. *Diabetes Metab* 2006, 32: 2S48-51

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

59. **Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O.** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93
60. **Farbstein D, Levy AP.** The Genetics of Vascular Complications in Diabetes Mellitus. *Cardiol Clin* 2010; 28: 477-96
61. **Antosh M, Fox D, Helfand SL, Cooper LN, Neretti N.** New comparative genomics approach reveals a conserved health span signature across species. *Aging* 2011; 3 (6): 576-83
62. **Gonçalves LM.** À procura dos preditores genéticos da doença coronária: A saga continua. *Rev Port Cardiol* 2011; 30 (6): 575-91
63. **Perdigão C, Rocha E, Duarte JS, Santos A, Macedo A.** Prevalência, caracterização e distribuição dos principais factores de risco cardiovascular em Portugal. Uma análise do Estudo AMÁLIA [33]. *Rev Port Cardiol* 2011; 30 (04):393-432
64. **Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, et al.** Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and woman. *Diabetes care* 2003; 26 (2):372-9
65. **Baumgartner RN, Waive SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE.** Sarcopenic Obesity Predicts Instrumental Activities of Daily Living Disability in the Elderly (The Cardiovascular Health Study). *Obes Res* 2004; 12 (12): 1995-2004
66. **Biggs ML, Mukamal KJ, Lushinger JA, Ix JH, Carnethon MR, Newman AB, et al.** Association Between Adiposity in Midlife and Older Age and Risk of Diabetes in Older Adults. *JAMA* 2010; 303 (24): 2504-12
67. **Wedick NM, Mayer-Davis EJ, Wingard DL, et al.** Insulin resistance precedes weight loss in adults without diabetes. *Am J Epidemiol* 2001; 153 (12): 1199-205
68. **Gunasekaran U, Gannon M.** Type 2 Diabetes and the Aging Pancreatic Beta Cell. *Aging* 2011, 3 (6): 565-75
69. **Guimarães J.** Fisopatologia da diabetes mellitus tipo 2, In: Diabetes, uma abordagem global. *Euromédice*, Algés 2010 ISBN: 978-972-8749-84-2 chap 4: 21-9
70. **Roubenoff R.** Catabolism of aging: is it an inflammatory process? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 295-9
71. **Muller DC, Elahi D, Tobin JD, Andres R.** The effect of age on insulin resistance and secretion: a review. *Seminars in Nephrol* 1996; 16: 289-98
72. **Wang C, Maddick M, Miwa S, Jurk D, Czapiewski R, Saretzi G, et al.** Adult-onset, short-term dietary restriction reduces cell senescence in mice. *Aging* 2010; 2 (9): 555-66
73. **Santos L.** Micronutrientes, Nutrição Humana e Diabetes Mellitus. Dissertação de Doutoramento. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra 1999
74. **Akbar S, Bellary S, Griffiths HR.** Dietary antioxidant Interventions in Type 2 Diabetes Patients – A Meta-analysis. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2011, 11 (2): 62-8
75. **Saldanha MH.** Nutrição no Envelhecimento. In: Recomendações para a Prevenção Cardiovascular do Idoso e Muito Idoso (Coord. J. Gorjão Clara); Grupo de Estudos de Cardiologia Geriátrica da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (ed.), Lisboa 2001; 15-21
76. **Martins T.** Exercício Físico nos Muito Idosos. In: Recomendações para a Prevenção Cardiovascular do Idoso e Muito Idoso (Coord. J. Gorjão Clara); Grupo de Estudos de Cardiologia Geriátrica da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (ed.), Lisboa 2001; 89-103
77. **Liberman A, Liberman M, Saraiva JFK.** Envelhecimento do Sistema Cardiovascular. In Diagnóstico e Tratamento em Cardiologia Geriátrica (DECAGE), Liberman A, Freitas EV, Neto FS, Taddei CFG editores. *Manole*, 1ª ed. São Paulo 2005, ISBN 85-204-1532-6; cap 2: 7-12
78. **Peterson PN, Masoudi FA.** Cardiovascular disease and the elderly: can the evidence base avoid irrelevance? *Eur Heart J* 2007; 28 (11): 1277-1278
79. **American Heart Association.** Heart Disease and Stroke Statistics – 2007 Update. Dallas, Texas: *American Heart Association* 2007

80. **Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luego-Fernández R, Gray A.** European cardiovascular disease statistics. London: *British Heart Foundation*, 2005
81. **Gianni M, Bosch J, Pogue J, Probstfield J, Dagenais G, Yusuf S, Lonn E.** Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients (HOPE study). *Eur Heart J* 2007; 28: 1382-8
82. **Vyssoulis G, Karpanou E, Adamopoulos D, Tzamou V, Stefanadis C, Vischer UM.** Effect of Age on Interdependence and Hierarchy of Cardiovascular Risk Factors in Hypertensive Patients. *Am J Cardiol* 2011; 108: 240-5
83. **Komajda M, Hanon O, Hochadel M, Follath F, Swedberg K, Gitt A, et al.** Management of octogenarians hospitalized for heart failure in Euro Heart Failure Survey I. *Eur Heart J* 2007; 28: 1310-1318
84. **Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, Oliveira AG,** on behalf of the EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 531-539
85. **Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcântara P, Ramalhinho V, Carmona J.** Prevalência, conhecimento, tratamento e controlo da Hipertensão em Portugal – Estudo PAP. *Rev Port Cardiol* 2007; 26:21-39
86. **Chobaniam AV, Bakris GL,, Black HR, et al.** "Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC VII Report, *JAMA* 2003; 289: 2560-72
87. **Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, Fiuza M,** em nome dos Investigadores do Estudo VALSIM (Estudo Epidemiológico de Prevalência da Síndrome Metabólica na População Portuguesa): Prevalência, tratamento e controlo da diabetes *mellitus* e dos factores de risco associados nos cuidados de saúde primários em Portugal. *Rev Port Cardiol* 2010; 29 (4): 1-29
88. **Lee LV, Foody JM.** Women and Heart Disease. *Cardiol Clin* 2011; 29: 35-45
89. **Koller MT, Steyerberg EW, Wolbers M, Stijnen T, Bucher HC, Hunink M, et al.** Validity of the Framingham point scores in the elderly: Results from the Rotterdam study. *Am Heart J* 2007; 154: 87-93
90. **Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA.** Age- and Gender-Related Ventricular-Vascular Stiffening – A Community-Based Study. *Circulation* 2005; 112: 2254-62
91. **Lakatta, EG, Levy D.** Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. Part I: Aging Arteries: A "Set Up" for Vascular Disease. *Circulation* 2003; 107: 139-46
92. **Lakatta, EG, Levy D.** Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. Part II: The Aging Heart in Health: Links to Heart Disease. *Circulation* 2003; 107: 346-54
93. **Moutinho MAE, Colucci FA, Alcoforado V, Tavares LR, Rachid MBF, Rosa MLG, et al.** Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e com Disfunção Sistólica na Comunidade. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90 (2): 145-150
94. **Borlaug BA, Kass DA.** Ventricular-vascular Interaction in Heart Failure. *Heart Fail Clin* 2008; 4 (1): 23-36
95. **Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, Nishikawa N, Mano T, Yoshida J, et al.** Myocardial stiffness is determined by ventricular fibrosis, but not by compensatory or excessive hypertrophy in hypertensive heart. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 76-82
96. **Shapiro BP, Owan TE, Mohammed SF, Meyer DM, Mills LD, Schalkwijk CG, et al.** Advanced Glycation End Products Accumulate in Vascular Smooth Muscle and Modify Vascular but Not Ventricular Properties in Elderly Hypertensive Canines. *Circulation* 2008; 118: 1002-10
97. **Franklin SS, Mitchell GF.** Aging, Arterial Function and Systolic Hypertension, In: Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management, Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors, 4thed., *Lippincott Williams and Wilkins*, Philadelphia 2008, ISBN 978-0-7817-8205-0; chap. A45: 144-8
98. **Izzo Jr. JL.** Evaluation of Arterial Stiffness and Central Systolic Pressure, In: Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management, Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors, 4th ed. *Lippincott Williams and Wilkins*, Philadelphia 2008, ISBN 978-0-7817-8205-0; chap. C112: 370-3
99. **Halcox JPJ, Quyyumi AA.** Endothelial Function and Cardiovascular Disease, In: Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management, Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors, 4thed., *Lippincott Williams and Wilkins*, Philadelphia 2008 ISBN 978-0-7817-8205-0; chap. A64: 204-8

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

100. **Lakata EG, Najjar SS.** Aging, Hypertension, and the Heart, In: Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management, Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors, 4thed., *Lippincott Williams and Wilkins*, Philadelphia 2008 ISBN 978-0-7817-8205-0; chap. A58: 184-8
101. **Burton DGA, Matsubara H, Ikeda K.** Pathophysiology of vascular calcification: Pivotal role of cellular senescence in vascular smooth muscle cells. *Exp Gerontol* 2010; 45: 819-24
102. **Basile JN.** Treatment of the elderly hypertensive: systolic hypertension. In Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management, Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors, 4thed., *Lippincott Williams and Wilkins*, Philadelphia 2008: ISBN 978-0-7817-8205-0 chap. C146: 485-8
103. **Zureik M, Touboul P-J, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Berr C, Leroux C, et al.** Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population: the EVA Study. *Stroke* 1999; 30: 550-555
104. **Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al.** Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241
105. **Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME.** Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-1117
106. **Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al.** The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28:1462-1536
107. **Consensus da SPA.** Recomendações Portuguesas para a Prevenção Primária e Secundária da Aterosclerose. *Sociedade Portuguesa de Aterosclerose* ed. 2008
108. **Avolio A.** Genetic and environmental factors in the function and structure of the arterial wall. *Hypertension* 1995; 26: 34-7
109. **Safar ME, Mitchell GF.** Pulsatile blood flow and shear stress, In: Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management, Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors, 4thed., *Lippincott Williams and Wilkins*, Philadelphia 2008; ISBN 978-0-7817-8205-0 chap. A64: 204-8
110. **Seals DR, Jablonsky L, Donato AJ.** Aging and vascular endothelial function in humans. *Clinical Science* 2011; 120: 357-75
111. **Sherr CJ, DePinho RA.** Cellular senescence: mitotic clock or culture shock? *Cell* 2000; 102: 407-10
112. **Aviv H, Khan MY, Skurnick J, Okuda K, Kimura M, Gardner J et al.** Age dependent aneuploidy and telomere length of the human vascular endothelium. *Atherosclerosis* 2001; 159: 281-7
113. **Ryliskyte L, Ghiadoni L, Plantinga Y, Janaviciene S, Petrulioniene Z, Laucevicius A, et al.** High-frequency ultrasonographic imaging of the endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD) in a brachial artery: normative ranges in a group of low CV risk subjects of different ages. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 67-8
114. **Yu BP, Chung HY.** Oxidative stress and vascular aging. *Diab Res Clin Pract* 2001; 54 (2): S73-S80
115. **Abdelhafiz AH.** Coronary Heart Disease. In: Diabetes in Old Age. Alan J Sinclair ed. Third Edition. *Wiley-Blackwell*, West Sussex 2009; ISBN 978-0-470-06562-4 (H/B) chap 5: 51-73
116. **Mirsky I.** Assessment of Passive Elastic Stiffness of Cardiac Muscle: Mathematical Concepts, Physiologic and Clinical Considerations, Directions of Future Research. *Prog Cardiovasc Diseases* 1976; XVIII (4): 277-308
117. **Lakatta EG, Gerstenblith G, Angell CS, Shock NW, Weisfeldt ML.** Prolonged Contraction Duration in Aged Myocardium. *J Clin Invest* 1975: 61-8
118. **Apstein CS.** Disfunção Diastólica: Fisiopatologia, Características Clínicas e Tratamento. In Atlas de Insuficiência Cardíaca – Função e Disfunção Cardíacas. Wilson S. Colucci ed., 4ª edição (Versão Portuguesa) *Euromédice*, Algés 2005; ISBN 972-8749-18-X vol 4 (cap 15): 271-301
119. **Sichinel AH, Adena JA, Liberman A.** Indicações e Limitações dos Exames Subsidiários, In: Diagnóstico e Tratamento em Cardiologia Geriátrica (DECAGE), Liberman A, Freitas EV, Neto FS, Taddei CFG editores, 1ª edição *Manole*, São Paulo 2005; ISBN 85-204-1532-6 Cap 10 (10.4): 107-12

120. **Lauer MS, Anderson KM, Levy D.** Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: The Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 130-4
121. **Lee M, Gardin JM, Lynch JC, et al.** Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997; 133: 36-43
122. **Opie LH.** Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. In Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Peter Libby [et al] editors. 8th ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-4107-8; chap. 21: 509-39
123. **Baicu CF, Stroud JD, Livesay VA, Hapke E, Holder J, Spinale FG, et al.** Changes in extracellular collagen matrix alters myocardial systolic performance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H122-32
124. **Mann DL.** Pathophysiology of Heart Failure. In Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Peter Libby [et al] editors. 8th ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-4107-8; chap. 22: 541-60
125. **Lakata EG.** Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev* 1993; 413-67
126. **Francis GS, Tang W.** Pathophysiology of Heart Failure. In Heart Failure: A Practical Approach to Treatment. Abraham WT, Krum H editors, *MacGraw-Hill Companies USA* 2007 ISBN 978-0-07-144315-9; chap 4: 43-52
127. **Antoniceili F, Bellon G, DeBelle L, Hornebeck W.** Elastin-elastases and Inflamm-Aging. *Curr Top Dev Biol* 2007; 79: 99-155
128. **Hisashi KAI, Kuwahara F, Tozuda K, Imaizumi T.** Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: role of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis. *Hypertens Res* 2005; 28: 483-490
129. **Shwartz JB, Zipes DP.** Cardiovascular Disease in the Elderly. In Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Peter Libby [et al] editors. 8th ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-4107-8; chap. 75: 1923-53
130. **Hogg K, Sweldberg K, McMurray J.** Heart Failure with preserved left systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 317-27
131. **Prasad A, Levine BD.** Aging and Diastolic Heart Failure. In Diastology: Clinical Approach to Diastolic Heart Failure. Klein & Garcia editors. 1st ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-3754-5; chap. 30: 385-401
132. **Nussbacher A, Rodrigues GHP.** Presente e Futuro das Doenças Subclínicas no Idoso. In Diagnóstico e Tratamento em Cardiologia Geriátrica (DECAGE), Liberman A, Freitas EV, Neto FS, Taddei CFG editores. *Manole*, 1^a ed. São Paulo 2005 ISBN 85-204-1532-6; cap 4: 18-24
133. **Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, Becker LC, Weisfeldt ML, Costa PT Jr, et al.** Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation* 1990; 81: 428-36
134. **Burke GL, Arnold AM, Bild DE, Cushman M, Fried LP, Newman A, et al.** Factors associated with healthy aging: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 254-62
135. **Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ.** Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202
136. **Miranda RD, Gagliardi AMZ.** Avaliação Cardiológica do Idoso Assintomático. In Diagnóstico e Tratamento em Cardiologia Geriátrica (DECAGE), Liberman A, Freitas EV, Neto FS, Taddei CFG editores. *Manole*, 1^a ed. São Paulo 2005 ISBN 85-204-1532-6; cap 9: 77-84
137. **Chaves PHM, Kuller LH, O'Leary DH, Manolio TA, Newman AB.** Subclinical cardiovascular disease in older adults: insights from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol* 2004; 13 (3): 137-51
138. **De Freitas EV. Epidemiologia e Demografia do Envelhecimento.** In Diagnóstico e Tratamento em Cardiologia Geriátrica (DECAGE), Liberman A, Freitas EV, Neto FS, Taddei CFG editores. *Manole*, 1^a ed. São Paulo 2005 ISBN 85-204-1532-6; cap 1: 1-4

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

139. **Gravina-Taddei CF, Grespan SM, Bertolami MC.** Fatores de Risco: quais São as Evidências em Dislipidemias, Diabete Melito e Hipertensão Arterial Sistêmica. In Diagnóstico e Tratamento em Cardiologia Geriátrica (DECAGE), Liberman A, Freitas EV, Neto FS, Taddei CFG editores. *Manole*, 1ª ed. São Paulo 2005 ISBN 85-204-1532-6; cap 5: 25-38
140. **Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A,** em nome dos Investigadores do Estudo VALSIM. Síndrome Metabólica em Portugal: Prevalência e Implicações no Risco Cardiovascular. Resultados do Estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol* 2008; 27 (12) 1495-529
141. **Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, De Sousa J, Primo J, Leiria E, et al.** Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA. *Rev Port Cardiol* 2010;29 (3): 331-50
142. **Mendonça MI, Dos Reis RP, Freitas AI, Sousa AC, Pereira A, Faria P, et al.** Polimorfismos do Gene da Paraoxonase Humana e Risco de Doença Coronária. *Rev Port Cardiol* 2008; 27 (12): 1539-55
143. **Yazdanyar A, Newman AB.** The Burden of Cardiovascular Disease in the elderly: Morbidity, Mortality, and Costs. *Clin Geriatr Med* 2009, 563-77
144. **Gravina-Taddei CF, Bertolami MC, Bertolami A.** Fatores de Risco: Homocisteína, Proteína C-Reativa e Outros Fatores ou Marcadores de Risco Emergentes. In Diagnóstico e Tratamento em Cardiologia Geriátrica (DECAGE), Liberman A, Freitas EV, Neto FS, Taddei CFG editores. *Manole*, 1ª ed. São Paulo 2005 ISBN 85-204-1532-6; cap 6: 39-46
145. **Neto FS, Luiz CCC, Magalhães HM.** Insuficiência cardíaca. In Diagnóstico e Tratamento em Cardiologia Geriátrica (DECAGE), Liberman A, Freitas EV, Neto FS, Taddei CFG editores. *Manole*, 1ª ed. São Paulo 2005 ISBN 85-204-1532-6; cap 15: 259-268
146. **Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr.** Heart failure Prevalence, Incidence, and Mortality in the Elderly with Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (3): 699-703
147. **Rosengren A, Perk J, Dallongeville J.** Prevention of Cardiovascular Disease. In The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW editors. 2nd ed. *Oxford University Press*, New York 2009 ISBN 978-0-19-958157-3; chap 12: 403-5
148. **Ascensão A, Magalhães J, Soares J, Oliveira J, Duarte JA.** Exercício e *stress* oxidativo. *Rev Port Cardiol* 2003; 22 (5): 651-78
149. **Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.** The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818
150. **Lyon AR, Poole-Wilson PA.** What Causes Heart Failure? In Heart Failure: A Practical Approach to Treatment. Abraham WT, Krum H editors, *MacGraw-Hill Companies*, USA 2007 ISBN 978-0-07-144315-9; chap 3: 21-41
151. **McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847
152. **Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al.** (2005 writing committee members). 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation* 2009; doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.109.192065 ISSN: 1524-4539; e391-e479
153. **Mathew ST, Gottdiener JS, Kitzman D, Aurigemma D, Gardin JM.** Congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Am J Geriatr Cardiol* 2004; 13 (2): 61-8
154. **Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, Costa C, Gouveia-Oliveira A,** on behalf of EPICA Investigators. Epidemiology of Heart failure in Mainland Portugal: new data from the Epica Study. *Rev Port Cardiol* 2004; 23: Suppl 3: III 15-22
155. **Cleland JGF, Goode K, Lalukota K.** Diagnosing heart failure in primary care: lessons from EPICA. *Eur J Heart Fail* 2004; 793-4
156. **Kannel WB, Belanger AJ.** Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-7

157. **Komadja M, Hanon O, Hochadel M, Lopez-Sendon JL, Follath Ferenc, Ponikowski P et al.** Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: EuroHeart Failure Survey II. *Eur Heart J* 2009; 30: 478-86
158. **McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, Mc Murray JJ, et al.** Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; ; 359: 829-33
159. **Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS.** Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108: 977-82
160. **Coats AJS. Nonpharmacologic Treatment of Heart Failure.** In *Heart Failure: A Practical Approach to Treatment.* Abraham WT, Krum H editors, *MacGraw-Hill Companies USA* 2007 ISBN 978-0-07-144315-9; chap 8: 83-9
161. **Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K et al.** The association between glucose abnormalities and heart failure in the population based Reykjavik Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 612-16
162. **De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E et al.** Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 656-62
163. **Thrainsdottir IS, Aspelund T, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G et al.** Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population based Reykjavik Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 465-71
164. **Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP.** Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34
165. **Amato L, Paolisso G, Cacciatore F et al.,** on behalf of the Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Diabetes Med* 1997; 23: 213-8
166. **Johansson S, Wallander MA, Ruigómez A, Garcia Rodríguez LA.** Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 225-31
167. **Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A et al.** Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65
168. **Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K et al.** Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61
169. **Finfer S, Chittock DR, Yushuo S, Blair D, Foster D, Dhingra V et al.** on behalf of the NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2009; 360 (13): 1283-97
170. **Liao R, Jain M, Cui L, D'Agostino J, Aiello F, Luptak I et al.** Cardiac-Specific Overexpression of GLUT1 Prevents the Development of Heart Failure Attributable to Pressure Overload in Mice. *Circulation* 2002; 106: 2125-31
171. **DeFronzo RA.** Lilly Lecture 1987. The triumvirate: β -cells, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667-87.
172. **Porte DJ, Kalm SE.** The key role of islet dysfunction in type II diabetes mellitus. *Clin Invest Med* 1995; 18 (4): 247-54.
173. **Ericksson J, Kallundi AF, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, et al.** Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1989; 321: 337-43.
174. **Campbell PJ, Gerich JE.** Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 114-8.
175. **Rossetti L.** Glucose toxicity: the implications of hyperglycemia in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Clin Invest Med* 1995; 18 (4): 255-60.
176. **Boden G, Chen X, Ruiz J, White YV, Rossetti L.** Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J C I* 1994; 93: 2438-46.

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

177. **Lele RD.** Glucagon, C Peptide, Glucagon, Adiponectin, TNF α , AMP K: Neglected Players in type 2 Diabetes Mellitus. *JAPI* 2010; 58: 30-6
178. **American Diabetes Association.** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl.1): S62-9
179. **International Expert Committee.** International Expert Committee on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-34
180. **Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al.** Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1761-73
181. **Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A.** Relationship of Hemoglobin A1C and Mortality in Heart Failure Patients with Diabetes. *JACC* 2009; (54) 5: 422-8
182. **Gernstein HC, Miller ME, Byington RP,** on behalf of Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59
183. **Constanti C, Simo JM, Joven J, Camps J:** Serum fructosamin concentration in patients with nephrotic syndrome and with cirrhosis of the liver: the influence of hypoalbuminaemia and hypergammaglobulinaemia. *Ann Clin Biochem* 1992; 29 (4): 437-42.
184. **Testa R, Testa I, Manfrini S, Bonfigli AR, Piantanelli L, Marra M et al:** Glycosylated hemoglobin and fructosamines: does their determination really reflect the glycemic control in diabetic patients? *Life Sci* 1996; 59 (1): 43-9.
185. **Selvin E, Francis LMA, Ballantine CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL, et al.** Nontraditional Markers of Glycemia – Association with microvascular conditions. *Diabetes Care* 2011; 34: 960-7
186. **Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA.** Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983; 72: 1737-47.
187. **Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA.** The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785-9.
188. **Steiner G.** Dyslipoproteinemias in diabetes. *Clin Invest Med* 1995; 18 (4): 282-7.
189. **Karpe F.** Mechanisms of postprandial hyperlipidaemia – Remnants and coronary artery disease. *Diabetic Medicine* 1997; 14: S60-6.
190. **Coppack SW.** Postprandial lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1997; 14: S67-S74.
191. **Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A.** Non-fasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299-308
192. **Temple R, Clarks PMS, Hales CN.** Measurement of insulin secretion in type 2 diabetes: problems and pitfalls. *Diabet Med* 1992; 9: 503-12.
193. **Levy JC, Clark PM, Hales CN, et al.** Normal proinsulin responses to glucose in mild type II subjects with subnormal insulin response. *Diabetes* 1993; 42: 162-9.
194. **Davies MJ, Metcalfe J, Gray IP, et al.** Insulin deficiency rather than hyperinsulinaemia in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993; 10: 305-12.
195. **Shiraishi I, Iwamoto Y, Kuzuya T, Matsuda A, KumaKura S.** Hyperinsulinemia in obesity is not accompanied by an increase in serum proinsulin/insulin ratio in groups of human subjects with and without glucose tolerance. *Diabetologia* 1991; 34 (10): 737-41.
196. **Temple RC, Clarks PMS, Nagi DK, et al.** Radioimmunoassay may overestimate insulin in non-insulin-dependent diabetics. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 689-93.
197. **Temple RC, Carrington CA, Luzio SD, Owens DR, Schneider AE, Sobey WJ, et al.** Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1989; 1: 293-295.

198. **Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A, Taniguchi M, Iwamoto Y.** Serum proinsulin levels at fasting and after oral glucose load in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988; 31 (6): 355-60.
199. **Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A, Iwamoto Y.** Effects of dietary treatment on serum insulin and proinsulin response in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes* 1989; 38 (2): 262-6.
200. **DeFronzo RA, Ferrannini E.** Insulin resistance – A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–94
201. **Kaplan NM.** The deadly quartet: Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch. Intern Med* 1989; 149: 1514–20.
202. **Vague J.** The degree of masculine differentiation of obesities, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20–34.
203. **Yudkin IS.** Microalbuminuria: a genetic link between diabetes and cardiovascular disease? *Ann Med* 1992; 6: 517–22.
204. **Haffner SM, Stern MP, Hazude HP et al.** Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. *JAMA* 1990; 263: 2893-98.
205. **Kostis JB, Sanders M.** The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2005; 18: 731-7
206. **Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H.** Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI Study *Cardiovasc Rev* 1997; 34: 248-53.
207. **Nathan MN, Meigs J, Singer DE.** The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is... or is it? *The Lancet* 1997; 350: SI 4-9.
208. **Brownlee M, Cerami A, Vlassara H.** Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N. Engl. J. Med* 1988; 318: 1315-21
209. **Feener EP, King GL.** Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350: SI 9-SI 13.
210. **Brownlee M.** The pathological implications of protein glycation. *Clin Invest Med* 1995; 18 (4): 275-281.
211. **Gerstein HC.** Glucose: a continuous risk factor for cardiovascular disease. *Diabetes Medicine* 1997; 14: 525-31
212. **Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G.** Oxidative Stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67
213. **Nathan DM.** Prevention of long-term complications of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Invest Med* 1995; 18 (4): 332-7
214. **Greene DA, Lattimer AS, Sima AAF.** Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987; 316: 599-606
215. **Inoguchi T, Battau R, Haudler E, Sportsman JR, et al.** Preferential elevation of protein Kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11059-63
216. **Aronson D, Rayfield EJ.** Diabetes. In: Textbook of Cardiovascular Medicine. Eric J. Topol ed. 3rd ed. *Lippincott Williams and Wilkins*, Philadelphia 2007, ISBN 978-0-7817-7012-5; 4: 36-54
217. **Wu KK, Thiagarajan P:** Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med* 1996; 47: 315-31
218. **Leonhardt W, Hanefeld M.** Dysbalance of the oxidative state and the Metabolic Syndrome In: The Metabolic Syndrome. Hanefeld M, Leonhardt W ed. *Gustav Fisher Verlag Jena* 1997 ISBN 3-437-31096-8; 12: 120-32
219. **Cohen RA.** Endothelial dysfunction in diabetes mellitus, *Circulation* 1993; 8 (Suppl 5): V67-76
220. **Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G.** Diabetes Mellitus, hipertensão e doença cardiovascular: qual o papel do stress oxidativo. *Metabolismo* 1995; 44: 363-8

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

221. **Monnier VM, Glomb M, Elgawish A, Sell DR.** The mechanism of collagen cross-linking in diabetes: a puzzle nearing resolution. *Diabetes* 1996; 45 (Suppl 3): S67-S72
222. **Webster MIW, Scott RS.** What cardiologists need to know about diabetes. *Lancet* 1997; 350 (Suppl I): 23-8
223. **Tooke JE.** Microvascular dysfunction in diabetes: The state of the art. *Diabetes News* 1995; XVI, 3: 1-3
224. **Koya D, Lee IK, Ishii H, et al.** Prevention of glomerular dysfunction in diabetic rats by treatment with d- α -tocopherol. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 526-35
225. **Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarreti RJ, Keen H.** Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: The Whitehall Study. *Lancet* 1980; 1: 1373-76.
226. **Scheidt-Nave, Barrett-Connor E, Wingard DL.** Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation* 1990; 81 (3): 899-906.
227. **Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, Marco R.** Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. The Verona Diabetes Study; *Circulation* 1997; 96 (6): 1750-4.
228. **Godine JE.** The relationship between metabolic control and vascular complications of diabetes mellitus. In: *Medical Clinics of North America* 1988, ISSN 0025-7125; 72 (6): 1271-84.
229. **Hansen OB, Yorgensen KD, Sandvik L, Hanssen KF.** Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy: the seven year results of the Oslo Study. *BMJ* 1997; 304: 19-22.
230. **Sims TJ, Rasmussen LM et al.** The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetologia* 1996; 39: 946-51.
231. **Gough SCL, Smyllie J, Barker M, Berkin KE, Rice PJS, Grant PJ.** Diastolic dysfunction is not related to changes in glycaemic control over 6 months in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995; 32: 110-5.
232. **Beljic T, Miric M.** Improved metabolic control does not reverse left ventricular filling abnormalities in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetic patients. *Acta Diabetol* 1994; 31: 147-50.
233. **Hiramatsu K, Ohara N, Shigematsu S, et al.** Left ventricular filling abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus and improvement by a short-term glycaemic control. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1185-9.
234. **Uusitupa M, Süfönen O, Aro Antti, et al.** Effect of correction of hyperglycemia in left ventricular function in non-insulin-dependent (type 2) diabetics. *Act Med Scand* 1983; 213: 363-8.
235. **Kenn H, Rose G et al.** Blood Sugar and arterial disease. *Lancet* 1962; 2: 1188-90.
236. **Haller H.** Postprandial Glucose and Vascular Disease. *Diabetic Medicine* 1997; 14: 550-6.
237. **Ceriello A.** Acute hyperglycemia and oxidative stress generation. *Diabetic Medicine* 1997; 14: S45-9.
238. **Ting HH, Timimi FK, Boles KS, et al.** Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996; 97: 22-8.
239. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** The relationship of glycaemic exposure (Hb A1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-83.
240. **Hanefeld M, Kurstkchiev TT.** The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabetic Medicine* 1997; 14: S6-11.
241. **Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ.** Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528-35.
242. **Miller JA, Floras JS et al.** Effect of hyperglycemia on arterial pressure, plasma renin activity and renal function in early diabetes. *Clin Science* 1996; 90: 189-95.

243. **Di Bonito P, Cuomo S, Moio N et al.** Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diab Med* 1996; 13: 321-4.
244. **Rowe JW, Young JB, Minaker KL et al.** Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30: 219-55.
245. **DeFronzo:** The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 1981; 21: 165-71.
246. **Page M McB, Smith RBW, Watkins PJ.** Cardiovascular effects of insulin. *BMJ* 1976; 430-2.
247. **Hamby RI, Zonerach S, Sherman L.** Diabetic Cardiomyopathy. *JAMA* 1974; 229: 13: 1749-54.
248. **Ferraro S, Perrone-Filardi P, Maddalena G, et al.** Comparison of left ventricular function in insulin-and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1993; 71: 409-14.
249. **Arolsty JM, Raymond G Mck, Heller GV, et al.** Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation* 1985; 5: 889-99.
250. **Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP.** Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
251. **Raev D.** Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes Care* 1994; 17 (7): 633-9.
252. **Goldweit RS, Borer JS, Jovanovic LG et al.** Relation of hemoglobin A1 and blood glucose to cardiac function in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1985; 56: 642-6.
253. **Rönnemaa T, Laakso M, Pyörälä K, Kallio V, Puukka P.** High fasting plasma insulin is an indicator of coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetic patients and non-diabetic subjects. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991; 11: 80-90.
254. **Standl E.** Hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Clin Invest Med* 1995; 18 (4): 261-6.
255. **Cepron L.** Genese de l'atherosclerose – conceptions actuelles. *Le Concours Medical* 1995; 113 (10): 785-6
256. **Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al:** Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.
257. **Standl E.** Hyperinsulinemia and atherosclerosis In: The Metabolic Syndrome. Hanefeld M, Leonhardt (eds.). *Gustav Fischer, Verlag Jena* 1997 ISBN 3-437-31096-8; 14: 140-7.
258. **Hill DJ, Milner RDG.** Insulin as a growth factor. *Pediat Res* 1985; 19 (9): 879-86.
259. **Straus DS.** Growth Stimulatory Actions of Insulin in vitro and in vivo. *Endoc Rev* 1984; 5 (2): 356-69.
260. **Lembo G, Napoli R, Capaldo B et al.** Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1992; 90: 24-9.
261. **Scherrer U, Randin D, Vollenweider P et al.** Nitric oxid release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994; 94: 2511-15.
262. **Leite-Moreira AF.** Efeitos do óxido nítrico sobre a função cardíaca. *Rev Port Cardiol* 1998; 17 (2): 177-80.
263. **Uusitupa M, Mustonen J, Laakso M, Vainio P, Länsimies E, Talwar S et al.** Impairment of diastolic function in middle- aged type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients free of cardiovascular disease. *Diabetologia* 1988; 31: 783-91.
264. **Dillman WH.** Diabetes Mellitus induces changes in cardiac myosin of the rat. *Diabetes* 1980; 29: 579-82.
265. **Carlstrom S, Karlefors T:** Haemodynamic studies on newly diagnosed diabetics before and after adequate insulin treatment. *Br Heart J* 1970; 32: 355-8.
266. **Sasson Z, Rasooly Y, Bhesania T, Rasooly I:** Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation* 1993; 88 (4): 1431-6.

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

267. **Ito H, Hiroe M, Hirata Y, Tsujino M et al.** Insulin-like growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* 1993; 87 (5): 1715-21.
268. **Ferrieres J, Douste-Blazy Ph, Bernadet P.** Insulino-resistance et atherosclerose. *Le Concours Medical* 1991; 113 (35): 3159-62.
269. **Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al.** Guidelines and Standards: Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography; *J Am Soc Echocardiogr* 2009, vol.22 ;2: 107-33
270. **Fukuta H, Little WC.** General Principles, Clinical Definition, and Epidemiology. In *Diastology: Clinical Approach to Diastolic Heart Failure*. Klein & Garcia editors. 1st ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-3754-5; chap. 6: 63-72
271. **Sola S.** Evaluation of Diastolic Function by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. In *Diastology: Clinical Approach to Diastolic Heart Failure*. Klein & Garcia editors. 1st ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-3754-5; chap. 8: 93-103
272. **Cerqueira MD.** Evaluation of Diastolic Function by Radionuclide Techniques. In *Diastology: Clinical Approach to Diastolic Heart Failure*. Klein & Garcia editors. 1st ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-3754-5; chap. 9: 105-13
273. **Grossman W.** Diastolic Dysfunction in congestive heart failure. *New Engl Journal Med* 1991; (28): 1557-64.
274. **Okoshi K, Guimarães JFC, Di Muzio BP, Fernandes AAH, Okoshi MP.** Miocardiopatia Diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51/2: 160-7
275. **Riggs TW, Transue D.** Doppler Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in adolescents with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1990; 65: 899-902.
276. **Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR et al.** Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed doppler echocardiography. *JACC* 1988; 12 (1): 114-20.
277. **Ruddy TD, Shumak SL, Liu PP, Barnie A et al.** The relationship of cardiac diastolic dysfunction to concurrent hormonal and metabolic status in type I diabetes mellitus. *J Clin Endoc Metabol* 1988; 66 (1): 113-8.
278. **Takenaka K, Sakamoto T, Amano K et al.** Left ventricular filling determined by *Doppler* echocardiography in diabetes mellitus. *Am J Med* 1988; 61: 1140-3.
279. **Grossman G, Schmidt A, Hauner H, Göller V et al.** Diastolic ventricular function in type 1 diabetic patients: a study using *Doppler* echocardiography. *Diab Med* 1991; 8: 208-12.
280. **Airaksinen J, Ikäheimo M, Kaila J, Linnaluoto M, et al.** Impaired ventricular filling in young female diabetics. *Acta Med Scand* 1984; 216: 509-16.
281. **Airaksinen J, Koistinen M, Ikäheimo M, et al.** Augmentation of atrial contribution to left ventricular filling in IDDM subjects as assessed by *Doppler* echocardiography. *Diab Care* 1989; 12 (2): 159-60.
282. **Garcia MJ, Mc Namara PM, Gordon T, Kannel WB.** Framingham, Massachusetts and Bethesda, Maryland: Morbidity and Mortality in Diabetes in the Framingham Population – Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-11.
283. **Stone PH, Muller JH, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB.** The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49-57.
284. **Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, Roberts R, Geltman EM, Sobel BE.** Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in diabetic patients. *Am Heart J* 1984; 108: 31-7.
285. **Iwasaka T, Takahashi N, Nakamura S et al.** Residual left ventricular pump dysfunction after acute myocardial infarction in NIDDM patients. *Diab Care* 1992; 15: 1522-6.
286. **Smith JW, Markus FL, Serokenan R.** Prognosis of patients with Diabetes Mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 718-21.
287. **Kereiakes DJ.** Myocardial infarction in the diabetic patient. *Clin Cardiol* 1985; 8: 446-50.

288. **Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH.** Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 296-306.
289. **Butler R, McDonald TM, Struthers AD et al.** The clinical implications of diabetic heart disease. *European Heart J* 1998; 19: 1617-27.
290. **Krüger M, Kötter S, Grützner A, Lang P, Andresen C, Redfield MM, et al.** Protein Kinase G Modulates Human Myocardial Passive Stiffness by Phosphorylation of the Titin Springs. *Circ Res* 2009; 104: 87-94
291. **Dong W.** Effects of advanced glycosylation end products on the biological behavior of neutrophils. *Chinese J Burns* 2008; 24 (1): 9-12 (Abstract)
292. **Saha SA, Tuttle KR.** Influence of Glycemic Control on the Development of Cardiovascular and Kidney Disease. *Cardiol Clin* 2010; 28: 497-516
293. **Shapiro LM:** Echocardiographic features of impaired ventricular function in Diabetes Mellitus. *Br Heart J* 1982; 47: 439-44.
294. **Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al.** Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63
295. **Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al.** Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Metodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc of Echocardiogr* 2011; 24:277-313
296. **Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al.** Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 884-9.
297. **Seneviratne, BIB:** Diabetic cardiomyopathy: the preclinical phase. *BMJ* 1977; 1: 1444-6.
298. **Chang JC, Tomlinson B, Critchley JA, et al.** Metabolic and hemodynamic effects of metformin and glibenclamide in normotensive NIDDM patients. *Diab Care* 1993; 16 (7): 1035-8.
299. **Hanefeld M, Fischer S et al.** Antidiabetic treatment and the Metabolic Syndrome. In: The Metabolic Syndrome. Hanefeld M and Leonhardt W (eds). *Gustav Fischer Jena* 1997; 15: 148-68
300. **Leibowitz G, Cerasi E:** Sulfonylurea treatment of NIDDM patients with cardiovascular disease: a mixed blessing? *Diabetologia* 1996; 5: 503-14.
301. **Robert L.** The Saga of kappa-elastin or the promotion of elastin degradation products from "garbage" to receptor agonists and pharmacologically active principles. *Connect Tissues Res* 2010; 51 (1): 8-13
302. **Robert L, Jacob MP, Frances C, Godeau G, Hornebeck W.** Interaction between elastin and elastases and its role in the aging of the arterial wall, skin and other connective tissues. A review. *Mech Ageing Dev* 1984; 28: (2-3): 155-66
303. **Kielty CM, Sherratt MJ, Shuttleworth A.** Elastic fibres. *J Cell Sci* 2002; 115: 2817-28
304. **Yamada E, Hazama F.** Elastase, collagenase, cathepsin D activities in the aortas of spontaneously hypertensive and renal hypertensive rats". *Exp Molecular Pathol* 1986; 44 (2): 147-56
305. **Takahashi H, Nukiwa T, Yoshimura K, Quick CD, States DJ, Holmes MD, et al.** Structure of the human neutrophil elastase gene. *J Biol Chem* 1988; 263: (29): 14739-47
306. **Nishino N, Powers JC.** Pseudomonas aeruginosa elastase: development of a new substrate, Development of a new substrate, inhibitors and an affinity ligand. *J Biol Chem* 1980; 255 (8): 3482-6
307. **Cowburn AS, Condliffe AM, Farahi N, Summers C, Chilvers ER.** Advances in Neutrophil Biology. *Chest* 2008; 134 (3): 606-12

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

308. **Janoff A.** Human granulocyte elastase. Further delineation of its role in connective tissue damage. *Am J Pathol* 1972; 68: 579-92
309. **Weinrauch Y, Drujan D, Shapiro SD, Weiss J, Zychlinsky, A.** Neutrophil elastase targets virulence factors of enterobacteria. *Nature* 2002; 417 (6884): 91-4
310. **Belaouaj A, Kim KS, Shapiro SD.** Degradation of outer membrane protein A in Escherichia coli killing by neutrophil elastase. *Science* 289 (5482): 1185-8
311. **Sharony R, Yu P-J, Park J, Galloway AC, Mignatti P, Pintucci G.** Protein targets of inflammatory serine proteases and cardiovascular disease. *J Inflamm* 2010; 7: 45 <http://wwwjournal-inflammation.com/content/7/1/45>, consultado a 04/01/2011
312. **Köhnlein T, Welte T.** Alpha-1-Antitrypsin Deficiency: Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Am J Med* 2008; 121: 3-9
313. **Lee WL, Downey GP.** Leukocyte Elastase. Physiological Functions and Role in Acute Lung Injury. *Am J. Resp Crit Care Med*; 164: 896-904
314. **Bizbiz L, Alperovitch A, Robert L.** Aging of the vascular wall: serum concentration of elastin peptides and elastase inhibitors in relation to cardiovascular risk factors. The EVA (Etude du Vieillissement Artériel) Study. *Atherosclerosis* 1997; 131 (1): 73-8
315. **Li DY, Brooke B, Davis EC, Mecham RP, Sorensen IK, Boak BB, et al.** Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. *Nature* 1998; 393: 276-80
316. **Adeyemi EO, Neumann S, Chadwick VS, Hodgson HJ, Pepys MB.** Circulating human leucocyte elastase in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1985; 26: 1306-11
317. **Fulop T, Douziech N, et al.** Age-related alterations in the signal transduction pathways of the elastin-laminin receptor. *Pathol Biol (Paris)* 2001; 49 (4): 339-48
318. **Robert L.** Fritz Verzar was born 120 years ago: his contribution to experimental gerontology through the collagen research as assessed after half a century. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 43 (1): 13-43
319. **Thorpe SR, Baynes JW.** Role of the Maillard reaction in diabetes and diseases of aging. *Drugs aging* 1996; 9 (2): 69-77
320. **Robert L, Jacob MP, et al.** Cell-matrix interactions in the genesis of arteriosclerosis and atheroma. Effect of aging. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 673: 331-41
321. **Faury G, Robert L, et al.** The age-dependent vasodilatation and endothelial calcium influx induced by elastin peptides are modulated by extracellular glucose level. *Biomed Pharmacother* 2003; 57 (5-6): 216-22
322. **Faury G, Chabaud A, et al.** Effect of age on the vasodilatory action of elastin peptides. *Mech Ageing Dev* 1997; 95: (1-2): 31-42
323. **Mizuno T, Yau TM, Weisel RD, Kiani CG, Li RK.** Elastin stabilizes an infarct and preserves ventricular function. *Circulation* 2005; 112: 181-8
324. **Péterszegi G, Texier S, Robert AM, Moulia R, Robert L.** Increased elastase and cathepsin G activity in activated lymphocytes from aged patients – Role of desnutrition and dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 1997; 25 (3): 285-98
325. **Zureik M, Robert L, Courbon D, Touboul PJ, Bizbiz ZL, Ducimetière P.** Serum elastase activity, serum elastase inhibition, and occurrence of carotid atherosclerotic plaques: the Etude sur le Vieillissement Artériel (EVA) Study. *Circulation* 2002; 105 (22): 2638-45
326. **Seward JB, Chandrasekaran K, Osranek M, Fatema K, Tsang TSM.** Invasive Physiology: Pathophysiology and Diastolic Dysfunction. In Diastology: Clinical Approach to Diastolic Heart Failure. Klein & Garcia editors. 1st ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-3754-5; chap. 7: 73-91
327. **Labovitz AJ, Pearson AC:** Evaluation of left ventricular diastolic function: Clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. *Am Heart J* 1987; 114: 836-51.

328. **Garcia Fernandez MA, Torrecilla EG, Marino MAG:** Doppler cardíaco normal. In Principios y practicas del Doppler cardíaco. *Interamericana McGraw-Hill ed., Madrid 1995.* ISBN 84-486-0118-1; 4: 49-170
329. **Spirito P, Maron BJ, Bonow RO:** Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7 (3): 518-26.
330. **Rokey R, Kuo LC, Zoghbi WA et al.** Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed *Doppler* echocardiography: comparison with cineangiography. *Diagn Meth* 1985; 71 (3): 543-50.
331. **Armstrong WF, Ryan T.** Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. In: Feigenbaum's Echocardiography. *Lippincott Williams & Wilkins/ Wolters Kluwer* editors. 7th ed. Philadelphia 2010 ISBN 978-0-7817-9557-9; 7: 159-83
332. **Thomas JD, Popovic ZB.** Physical Determinants of Diastolic Flow. In *Diastology: Clinical Approach to Diastolic Heart Failure.* Klein & Garcia editors. 1st ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-3754-5; chap.5: 43-58
333. **Appleton CP.** Evaluation of Diastolic Function by Two-Dimensional and Doppler Ventricular Assessment of Left Ventricular Filling Including Pulmonary Venous Flow In *Diastology: Clinical Approach to Diastolic Heart Failure.* Klein & Garcia editors. 1st ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-3754-5; chap.10: 115-43
334. **Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, Levy D.** Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-9
335. **Rodriguez LL.** Evaluation of Diastolic Function by Color M-Mode Doppler. In: *Diastology – Clinical Approach to Diastolic Heart Failure.* Klein & Garcia editors. 1st ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-3754-5; chap.11: 145-51
336. **Armstrong WF, Ryan T.** Evaluation of Systolic Function of the Left Ventricle. In: Feigenbaum's Echocardiography. *Lippincott Williams & Wilkins/ Wolters Kluwer* editors. 7th ed. Philadelphia 2010 ISBN 978-0-7817-9557-9; 6: 123-57
337. **Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flashskampf FA, Rademakers FE, et al.** How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-50
338. **Lim TK, Ashrafian H, Dwivedi G, Collinson PO, Senior R.** Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: implication for diagnosis of diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 38-45
339. **Tei C, Otsuji Y.** Evaluation of Tei Index in Heart Failure. In: *Diastology – Clinical Approach to Diastolic Heart Failure.* Klein & Garcia editors. 1st ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-3754-5; chap.16: 193-201
340. **Barberato SH, Filho RP.** Influência da Redução da Pré-Carga Sobre o Índice de Desempenho Miocárdico (Índice de Tei) e Outros Parâmetros Doppler Ecocardiográficos de Função Ventricular Esquerda. *Arq Br Cardiol* 2006; 86 (6): 425-431
341. **Garcia MJ.** Evaluation of Diastolic Function by Tissue Doppler, Strain, and Torsion Analysis. In *Diastology: Clinical Approach to Diastolic Heart Failure.* Klein & Garcia editors. 1st ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-3754-5; chap. 12: 153-62
342. **Yu C-M, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK.** Tissue Doppler Imaging – a New Prognosticator for Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (19): 1903-14
343. **Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R.** Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular function: a population-based study. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 51-6
344. **Sun JP, Popovic ZB, Greenberg NL, Xu XF, Asher CR, Stewart WJ et al.** Noninvasive quantification of regional myocardial function using Doppler-derived velocity, displacement, strain rate, and strain in healthy volunteers: effects of aging. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:32-8
345. **Henein M, Lindqvist P, Francis D, Morner S, Waldenstrom A, Kazzam E.** Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behaviour and filling: a cross-sectional study of healthy hearts (The Umea General Population Heart study). *Eur Heart J* 2002; 23: 162-71
346. **Innelli P, Sanchez F, Marra F, Esposito R, Galderisi M.** The impact of aging on left ventricular longitudinal function in healthy subjects: a pulsed tissue Doppler study. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 241-9

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

347. **Tighe DA, Vinch CS, Hill JC, Meyer TE, Goldberg RJ, Aurigemma GP.** Influence of age on assessment of diastolic function by Doppler tissue imaging. *Am J Cardiol* 2003; 91: 254-7
348. **Wierzbowska-Drabik K, Krzeminska-Pakula M, Chrzanowski L, Plewka M, Waszyrowsky T, Drozd J et al.** Age-dependency of classic and new parameters of diastolic function. *Echocardiography* 2008; 25: 149-55
349. **Von Bibra H, Thrainsdottir IS, Hansen A, Dounis V, Malmberg K, Rydén L.** Tissue Doppler imaging for the detection and quantification of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Res* 2005; 2: 24-30
350. **Mendes L, Ribeiros R, Adragão T, Lima S, Horta E, Reis C, et al.** Avaliação da Função Sisto-diastólica em Doentes Insuficientes Renais em Hemodiálise – Utilidade do Doppler Tissular e do *Speckle Tracking* para Determinar Parâmetros Independentes de Carga. *Rev Port Cardiol* 2008; 27 (9): 1011-25
351. **Pelà G, Regolisti G, Coghi P, Cabassi A, Basile A, Catatorta A, et al.** Effects of the reduction of preload on left and right ventricular myocardial velocities analyzed by Doppler tissue echocardiography in healthy subjects. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5: 262-71
352. **Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T.** Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:1013-9
353. **Pislaru C, Abraham TP, Belohlavek M.** Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 443-54
354. **Ho CY, Solomon SD.** A Clinician's Guide to Tissue Doppler Imaging. *Circulation* 2006; 113: e396-8
355. **Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek.** Strain Rate and Strain: A Step-by-step Approach to Image and Data Acquisition. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1011-20
356. **Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijmens B.** Strain and Strain Rate Imaging: A New Clinical Approach to Quantifying Regional Myocardial Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788-802
357. **Artis NJ, Oxborough DL, Williams G, Pepper CB, Tan LB.** Two-dimensional strain imaging: A new echocardiographic advance with research and clinical applications. *Int J Cardiol* 2008; 123: 240-8
358. **Ng ACT, Delgado V, Bertini M, Van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Ewe SH, et al.** Myocardial Steatosis and Biventricular Strain and Strain Rate Imaging in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2010; 122: 2538-44
359. **Saghir M, Areces M, Mekan M.** Strain Rate Imaging Differentiates Hypertensive Cardiac Hypertensive Cardiac Hypertrophy from Physiologic Cardiac Hypertrophy (Athlete's Heart). *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20 (2): 151-7
360. **Galderisi M, de Simone G, Innelli P, Turco A, Turco S, Capaldo B, et al.** Impaired inotropic response in type 2 diabetes mellitus: a strain rate imaging study. *Am J. Hyper* 2007; 20 (5): 548-55
361. **Fiuza M, Avó LB, Oliveira EI, Gonçalves S, Lopes MG.** Detecção de Disfunção Ventricular Esquerda Pré-Clínica na Doença de Fabry – Qual o contributo do Doppler Tecidual? *Rev Port Cardiol* 2006; 25 (6): 613-37
362. **Stoodley PW, Richards DAB, Meikle SR, Clarke J, Hui R, Thomas L.** The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy. *Heart, Lung and Circulation* 2011; 20: 3-9
363. **Teske AJ, DeBoeck BWL, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PD, Cramer MJM.** Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound* 2007 doi: 10.1186/1476-7120-5-27; 5: 27
364. **Wang CL, Powell BD, Redfield MM, Miyazaki C, Fine NM, Olson LJ, et al.** Left ventricular discoordination index measured by speckle tracking strain rate imaging predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (5): 517-25
365. **Rüssel IK, Götte MJ, Bronzwaer JG, Knaapen P, Paulus WJ, Van Rossum AC.** Left Ventricular Torsion: An Expanding Role in the Analysis of Myocardial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol Img* 2009; 2 (5): 648-55
366. **Karabay CY, Kocabay G.** Left Ventricular Torsion by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patient with A-Type Amyloid Heart Disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 818.e5-818.e9
367. **Buttner J.** Reference materials and reference methods in laboratory medicine: a challenge to international cooperation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32:571-7

368. **Isaac DL.** Biomarcadores no tratamento da insuficiência cardíaca. *Curr Opin in Cardiol* 2008, 23: 127-33
369. **Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, Mueller T.** Avaliação de novos biomarcadores para o diagnóstico de insuficiência cardíaca aguda destabilizada em doentes com dispneia, *Heart* 2009 (Ed. Port.);XVIII (5):283-8
370. **Goetze JP, Mogelvang R, Maage L, Scharling H, Schnohr P, Sogaard P et al.** Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2006; 27: 3004-10
371. **Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al.** Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure *N Eng J Med* 2002; 347: 161-7
372. **Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al.** The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-54
373. **Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al.** Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005; 91: 606-12.
374. **Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al.** The Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442
375. **Troughton RW, Ritzema-Cater J, Nicholls MG.** Role of Neurohormones. In *Diastology: Clinical Approach to Diastolic Heart Failure*. Klein & Garcia editors. 1st ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008 ISBN 978-1-4160-3754-5; chap. 27: 345-66
376. **Samson WK, Sica DA.** Endogenous Natriuretic Peptides. In: *Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management*, Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors, 4thed., *Lippincott Williams and Wilkins* Philadelphia 2008 ISBN 978-0-7817-8205-0; chap. A27: 85-8
377. **Dunlap ME.** Cardiopulmonary Baroreflexes. In: *Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management*, Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors, 4thed., *Lippincott Williams and Wilkins* Philadelphia 2008 ISBN 978-0-7817-8205-0; chap. A39: 123-5
378. **Karagiannis A, Avramidis M, Balaska K, et al.** Brain natriuretic peptide as an index for left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Sci Ann Faculty Med* 2002; 29: 9-15
379. **Suzuki M, Yamamoto K, Watanaba S, et al.** Associates between elevated brain natriuretic peptide levels and the development of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. *Am J Med* 2000; 108: 627-33
380. **Ang DSC, Kong CFJ, Kao MPC, Struthers AD.** Serial bedside B-type natriuretic peptide strongly predicts prognosis in acute coronary syndrome independent of echocardiographic abnormalities. *Am Heart J* 2009; 158 (1): 133-40
381. **Azevedo A, Bettencourt P, Barros H.** Demographic, clinical and echocardiographic determinants of B-type natriuretic peptide plasma concentration. A population based study. *Rev Port Cardiol* 2007; 26: 105-13
382. **Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, et al.** European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint task Force of the European Society of cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701
383. http://en.Wikipedia.org/wiki/Laboratory_rat, consultado em 12-02-2011
384. PublicWebsite@crl.com e www.criver.com, consultado em Novembro 2009
385. **Semeniuk LM, Kryski AJ, Severson DL.** Echocardiographic assessment of cardiac function in diabetic *db/db* and transgenic *db/db*-hGLUT4 mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283 (3): H976-82
386. **Rodrigues B, Poucheret P, Battell ML, McNeill JH.** Streptozotocin-Induced Diabetes: Induction, Mechanism(s), and Dose Dependency. In: *Experimental Models of Diabetes*, John H. McNeill ed., *Boca Raton, CRC Press Florida* 1999 ISBN: 0-8493-1667-7; 1: 3-18

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

387. **De Moura RF, Ribeiro C, Oliveira JA, Stevanato E, De Mello MAR.** Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols. *British Journal of Nutrition* 2009; 101: 1178-84
388. **Lerco MM, Spadella CT, Machado JLM, Schellini SA, Padovani CR.** Caracterização de um modelo experimental de Diabetes Mellitus induzido pela aloxana em ratos. Estudo clínico e laboratorial. *Acta Cir Bras* 2003; 18 (2): 132-42
389. **Tournoux F, Petersen B, Thibault H, Zou L, Raheer MJ, Kurtz B, et al.** Validation of Noninvasive Measurements of Cardiac Output in Mice Using Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 465-70
390. **Rottman JN, Ni G, Brown M:** Echocardiographic Evaluation of Ventricular Function in Mice. *Echocardiography* 2007; 24 (1): 83-9
391. **Brás C, Roque H, Souza IA.** Echocardiographic Evaluation in Experimental Pathology. *Experimental Pathology and Health Sciences* 2008; 2 (1): 35-7
392. **Hoit BD, Castro C, Bultron G, Knight S, Matlib MA.** Noninvasive Evaluation of Cardiac Dysfunction by Echocardiography in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Card Fail* 1999; 5 (4): 324-33
393. **Tanaka N, Dalton N, Mao L, Rockman HA, Peterson KI, Gottshall KR, et al.** Transthoracic echocardiography in models of cardiac disease in the mouse. *Circulation* 1996; 94: 1109-117
394. **Slama M, Susic D, Varagic J, Ahn J, Frohlich ED.** Echocardiographic measurement of cardiac output in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H691-7
395. **Akula A, Kota MK, Gopisetty SG, Chitrapu RV, Kalagara M, Kalagara S, et al.** Biochemical, histological and echocardiographic changes during experimental cardiomyopathy in STZ-induced diabetic rats. *Pharmacological Research* 2003; 48:429-35
396. **Chetboul V.** Advanced Techniques in Echocardiography in Small Animals. *Vet Clin Small Anim* 2010; 40:529-43
397. **Souza NNF, Roscani MG, Polegato BF, Pereira EJ, Ferreira ALA, Matsubara LS, et al.** Avaliação Ecocardiográfica da Cardiotoxicidade Aguda Induzida pela Doxorubicina em Ratos. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc* 2009; 22(3): 20-25
398. **Stanley WC, Lopaschuk GD, Kivilo KM.** Alterations in Myocardial Energy Metabolism in Streptozotocin Diabetes. In: *Experimental Models of Diabetes*, John H. McNeill ed., Boca Raton, CRC Press Florida 1999 ISBN: 0-8493-1667-7; 2: 19-33
399. **Rodrigues B, McNeill JH.** Physiological and Pathological Consequences of Streptozotocin Diabetes on the Heart. In: *Experimental Models of Diabetes*, John H. McNeill ed., Boca Raton, CRC Press Florida 1999 ISBN: 0-8493-1667-7; 4: 63-78
400. **Hebden RA.** Cardiovascular Function in the Intact, Streptozotocin-Treated Rat. In: *Experimental Models of Diabetes*, John H. McNeill ed. Boca Raton, CRC Press Florida, 1999 ISBN: 0-8493-1667-7; 8: 177-94
401. **Mitushige K, Yao L, Noma T, Kiyamoto H, Yu Y, Hosomi N et al.** Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2000; 101; 899-907
402. **Robert L, Robert AM, Jacotot B.** Elastin – elastase – atherosclerosis revisited. *Atherosclerosis* 1998; 140: 281-95
403. **Ferreira MLP.** Alterações no Metabolismo Mitocondrial em Modelos Animais de Diabetes Mellitus. Dissertação de Doutorado. Faculdade de Ciências e Tecnologia, *Universidade de Coimbra* 2005
404. **Katakam AK, Chipitsyna G, Gong Q, Vancha AR, Gabbeta J, Arafat HA.** Streptozotocin (STZ) mediates acute upregulation of serum and pancreatic osteopontin (OPN): a novel islet protective effect of OPN through inhibition of STZ-induced nitric oxide production. *J Endocrinol* 2005; 187(2): 237-47
405. **Arafat HA, Katakam AK, Chipitsyna G, Gong Q, Vancha AR, Gabbeta J, et al.** Osteopontin Protects the Islets and β -Mediated Cytotoxicity through Negative Feedback Regulation of Nitric Oxide. *Endocrinology* 2007; 148(2): 575-84
406. **Guz Y, Nasir I, Teitelman G.** Regeneration of Pancreatic β cells from Experimental model of Diabetes. *Endocrinology* 2001; 142: 4956-68

407. **Fernandes A, King LC, Guz Y, Stein R, Wright CVE, Titelman G.** Differentiation of new insulin producing cells is induced by injury in adult pancreatic islets. *Endocrinology* 1997; 138: 1750-62
408. **Simon OR, West ME.** Unstable diabetic state produced by small dose of streptozotocin in rats. *W I Med J* 1992; 42: 146-9
409. **Giknis MLA, Clifford CB.** Clinical Laboratory Parameters for CrI: WI (Han). *Charles River Laboratories* ed., 2008
410. **Araújo CS, Albuquerque Jr RR, Rodrigues MM, Coelho TH, Santos JQ, Faria B, et al.** Local modulation of the natriuretic peptide system in the rat remnant kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1774-82
411. **Santos MRV, Souza VH, Menezes IAC, Bitencurt JL, Rezende-Neto JM, Barreto AS, et al.** Parâmetros bioquímicos, fisiológicos e morfológicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) produzidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Sergipe. *Scientia Plena* 2010; 6(10) 106101: 1-6
412. **Giffen PS, Turton J, Andrews CM, Barrett P, Clarke CJ, Fung KW, et al.** Markers of experimental acute inflammation in the Wistar Han rat with particular reference to haptoglobin and C-reactive protein. *Arch Toxicol* 2003; 77: 392-402
413. **Delfino VDA, Figueiredo JF, Matsuo T, Favero ME, Matni AM, Mocelin AJ.** Diabetes mellitus induzido por estreptozotocina: comparação em longo prazo entre duas vias de administração. *J Bras Nefrol* 2002; 24(1): 31-6
414. **Gomez-Ambrosini J, Catalán V, Ramírez B, Rodríguez A, Colina I, Silva C, et al.** Plasma Osteopontin Levels and Expression in Adipose Tissue Are Increased in Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 3719-27
415. **Nemoto O, Kawaguchi M, Yaoita H, Miyake K, Maehara K, Maruyama Y.** Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Streptozocin-Induced Diabetic Rats. *Circ J* 2006; 70: 327-34
416. **Stypmann J, Engelen MA, Troatz C, Rothenburger M, Eckardt L, Tiemann K.** Echocardiographic assessment of global left ventricular function in mice. *Laboratory Animals* 2009; 43: 127-37
417. **World Health Organization:** Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, *World Health Org* 2006 ISBN 978-92-4-159493-6
418. **Badenhorst D, Maseko M, Tsoetsi OJ, Naidoo A, Brooksbank R, Norton GR, et al.** Cross-linking influences the impact of quantitative changes in myocardial collagen on cardiac stiffness and remodeling in hypertension in rats. *Cardiovascular Research* 2003; 57: 632-41
419. **Levick SP, Brower GL.** Regulation of matrix metalloproteinases is at the heart of myocardial remodeling. *Am J Physiol Heart Clin Physiol* 2008; 295: H1375-6
420. **Sakata Y, Yamamoto K, Mano T, Nishikawa N, Yoshida J, Hori M, et al.** Activation of Matrix Metalloproteinases Precedes Left Ventricular Remodeling in Hypertensive Heart Failure Rats: Its Inhibition as a Primary Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. *Circulation* 2004; 109: 2143-9
421. **Mann DL, Spinale FG.** Activation of Matrix Metalloproteinases in the Failing Human Heart: Breaking the Tie That Binds. *Circulation* 1998; 98: 1699-702
422. **Boluyt MO, Bing OHL.** Matrix gene expression and decompensated heart failure: The aged SHR model. *Cardiovascular Research* 2000; 46: 239-49
423. **Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al.** The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med* 2010; 152 (9): 561-7
424. **Binik YM, Theriault G, Shustack B.** Sudden death in the laboratory rat: cardiac function, sensory, and experiential factors in swimming deaths. *Psychosomatic Medicine* 1977; 39 (2): 82-91
425. **Richter CP.** On the phenomenon of sudden death in animals and man. *Psychosomatic Medicine* 1957; 19 (3): 191-8
426. **Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon ROIII, Criqui M, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association.** Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511
427. **Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS.** Relation of C-Protein to Abdominal Adiposity. *Am J Cardiol* 2010; 106: 56-61

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

428. **Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al.** Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175-82
429. **Santos WB, Mesquita ET, Vieira RMR, Olej B, Coutinho M, Avezum A.** Proteína-C-Reativa e Doença cardiovascular. *As Bases da Evidência Científica. Arq Bras Cardiol* 2003; 80 (4). 452-6
430. **Hu FB.** Sugar-sweetened soft drink consumption and risk of type 2 diabetes and cardiovascular risk. *CMR(e)J* 2009; 2 (2): 15-8
431. **Janket SJ, Manson JE, Sesso H, Buring JE, Lin S.** A Prospective Study of Sugar Intake and Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care* 2003; 26: 1008-15
432. **Avena NM, Rada P, Hoebel BG.** Evidence for sugar addiction: Behavioral and neuro chemical effects of intermitente, excessive sugar intake. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32 (1): 20-39
433. **Voltera AF, Cesaretti MLR, Ginoza M, Kohlmann JrO.** O. Efeito da Indução de Obesidade Neuroendócrina sobre a Hemodinâmica Sistêmica e a Função Ventricular Esquerda de Ratos Normotensos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52 (1): 47-54
434. **Grassi G.** Sympathetic Overdrive and Cardiovascular Risk in the Metabolic Syndrome. *Hypertension Res* 2006; 29: 839-47
435. **Wellen KE, Hotamisligil GS.** Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-9
436. **Contarteze RVLC, Manchado FB, Gobatto CA, De Mello MAR.** Stress biomarkers in rats submitted to swimming and treadmill running exercises. *Comparative Biochemistry and Physiology* 2008; Part A 151: 415-22
437. **Chess DJ, Stanley WC.** Role of diet and fuel overabundance in the development and progression of heart failure. *Cardiovascular Research* 2008; 79: 269-278
438. **Carroll JF, Zenebe WJ, Strange TB.** Cardiovascular Function in a Rat Model of Diet-Induced Obesity. *Hypertension* 2006; 48: 65-72
439. **Harmancey R, Wilson CR, Taegtmeyer H.** Adaptation and Maladaptation of the Heart in Obesity. *Hypertension* 2008; 52:181-7
440. **Chen H, Higashino H, Kamenov ZA, Azuma M, Lee WH, Yang XQ et al.** Preserved postischemic heart function in sucrose-fed type 2 diabetic OLETF rats. *Life Sci* 2003; 9; 72 (25): 2839-51
441. **Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al.** The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Int Med* 2005; 165 (1): 55-61
442. **Syrový I, Hodný Z.** Non-enzymatic glycosylation of myosin: effects of diabetes and ageing. *Gen Physiol Biophys* 1992; 11 (3): 301-7
443. **Vasan S, Foiles P, Founds H.** Therapeutic potential of breakers of advanced glycation end product-protein crosslinks. *Arch Biochem Biophys* 2003; 419 (1): 89-96
444. **Boudina S, Sena S, Theobald H, Sheng X, Wright JJ, Hu XX, et al.** Mitochondrial Energetics in the Heart in Obesity-Related Diabetes – Direct Evidence for Increased Uncoupled Respiration and Activation of Uncoupling Proteins. *Diabetes* 2007; 56: 2457-66
445. **Hool LC.** The L-type Ca²⁺ Channel as a Potential Mediator of Pathology During Alterations in Cellular Redox State. *Heart, Lung and Circulation* 2009; 18: 3-10
446. **Dyntar D, Eppenberger-Eberhardt M, Maedler K, Pruschy M, Eppenberger HM, Spinass GA, et al.** Glucose and palmitic acid induce degeneration of myofibrils and modulate apoptosis in rat adult cardiomyocytes. *Diabetes* 2001; 50: 2105-13
447. **Fülöp N, Mason MM, Dutta K, Wang P, Davidoff AJ, Marchase RB, et al.** Impact of Type 2 diabetes and aging on cardiomyocyte function and O-linked N-acetylglucosamine levels in the heart. *American Journal Physiol Cell Physiol* 2007; 292: 1370-8

448. **Siwik DA, Pagano PJ, Colucci WS.** Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C53-60
449. **Ritchie RH.** Evidence for a Causal Role of Oxidative Stress in the Myocardial Complications of Insulin Resistance. *Heart, Lung and Circulation* 2009; 18: 11-8
450. **Yamanouchi J, Sugawara Y, Itagaki S, Doi K.** Ultrastructure of atheromatous lesions experimentally induced in Syrian hamsters of the APA strain. *Histol Histopathol* 1997; 12: 433-8
451. **Beltrame JF, Crea F, Camici P.** Advances in Coronary Microvascular Dysfunction. *Heart, Lung and Circulation* 2009; 18: 19-27
452. **Bouvet C, Peeters W, Moreau S, deBlois D, Moreau P.** A new rat model of diabetic macrovascular complication. *Cardiovascular Research* 2007; 73:504-11
453. **Singh M, Foster CR, Dalal S, Singh K.** Role of osteopontin in heart failure associated with aging. *Heart Fail Rev* 2010; 15: 487-94
454. **Kiefer FW.** Neutralization of osteopontin inhibits obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Diabetes* 2010; 59 (4): 935-46
455. **Palmier MO, Fulcher YG, Doren SRV.** Solubilized elastin substrate for continuous fluorimetric assay of kinetics of elastases. *Analytical Biochemistry* 2011; 408: 172-4
456. **Brandão DFLM, Silva APG, Penteado LAM.** Relação bidirecional entre doença periodontal e a diabetes mellitus. *Odontol Clin-Cient* 2011; 10 (2): 117-20
457. **Stitt AW.** Advanced glycation: an importante pathological event in diabetic and age related ocular disease. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 746-53
458. **Thorens B, Charron MJ, Lodish HF.** Molecular physiology of glucose transporters. *Diabetes Care* 1990; 13: 209-18
459. **Chang KC, Hsu KL, Tseng CD, Lin YD, Cho YL, Tseng YZ.** Aminoguanidine prevents arterial stiffening and cardiac hypertrophy in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Br j Pharmacol* 2006; 147 (8): 944-50
460. **Del Gobbo LC, Song Y, Poirier P, Dewailly E, Elin RJ, Egeland GM.** Low serum magnesium concentrations are associated with a high prevalence of premature ventricular complexes in obese adults with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11 (1): 23. DOI: 10.1186/1475-2840-11-23
461. **Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Finkelstein LK, et al.** 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): a Report of the American College Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: 2020-45
462. **Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P, et al.** ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011, 32: 2851-906
463. **WHO.** Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva 2011 ISBN 978-92-4-150149-1
464. **Garrow JS, Webster J.** Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985; 9 (2): 147-53
465. **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel** on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) NCEP-ATP III Final Report. *Circulation* 2002; 106 (25): 3143-421
466. **Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al.** Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

467. **Dagenais GR, Yi Q, Mann JFE, Bosch J, Pogue J, Yusuf S.** on behalf of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 149 (1): 54-60
468. **Kaplan's Clinical Hypertension.** Kaplan NM, Victor RG. editors, 10th ed. *Lippincott Williams & Wilkins*, Philadelphia 2006; cap. 1 e 2: 1-45 ISBN 978-1-60547-503-5
469. **O'Brien E, Asmar R, Beilin R, et al.** European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48
470. **Pugliese G, Solini A, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Nicolucci A, et al.** Reproducibility of Albuminuria in Type 2 Diabetic Subjects. Findings from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (12): 3950-4
471. **White WB.** Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring. In: Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management, Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors, 4thed., *Lippincott Williams & Wilkins*, Philadelphia 2008; ISBN 978-0-7817-8205-0: chap. A45: 339-42
472. **Armstrong WF, Ryan T.** The Echocardiographic Examination. In: Feigenbaum's Echocardiography. *Lippincott Williams & Wilkins/ Wolters Kluwer* editors. 7th ed. Philadelphia 2010; ISBN 978-0-7817-9557-9: 5: 91-121
473. **Teo SG, Yang H, Chai P, Yeo TC.** Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 38-43
474. **Nakatani S.** Assessment of Left Atrial Size and Function. In: Diastology – Clinical Approach to Diastolic Heart Failure. Klein & Garcia editors. 1st ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008; ISBN 978-1-4160-3754-5: chap.13: 163-70
475. **Emery WT, Jadavji I, Choy JB, Lawrance RA.** Investigating the European Society of Cardiology Diastology Guidelines in a practical scenario. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 685-91
476. **Connolly HM, Oh JK.** Echocardiography. In: Braunwald's Heart Disease. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, editors. 8th ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008; ISBN 978-1-4160-4107-8: chap 14: 227-325
477. **Doin FLC, Borges MR, Abucham J, Carvalho ACC, Paola AAV, Campos O, et al.** Utilização do Índice Doppler de Performance Miocárdica e Intervalos de Tempo Sistólicos para o Diagnóstico do Hipotireoidismo Central Clínico e Sub-Clinico (Resumo: Mural Adulto 05). *Rev Br Ecocardiogr* 2005; 2: 47
478. **Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun J-P, Hoffman R, Lysyansky P, et al.** Myocardial Strain Measurements with 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography – Definition of Normal Range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2 (1): 80-4
479. **Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al.** Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 176-83
480. **Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ.** The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991; 121: 1268-73.
481. **Brands MW, Hopkins TE:** Poor glycemic control induces hypertension in diabetes mellitus. *Hypertension* 1996; 27 (3): 735-9.
482. **Factor SM, Minase T, Sonnenblick E:** Clinical and morphological features of human hypertensive – diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980; 99 (4): 446-8.
483. **Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D:** The impact of obesity on left ventricular mass and geometry (The Framingham Heart Study). *JAMA* 1991; 266 (2): 231-6.
484. **Snorgaard O, Kober L, Carlsen J:** The effect of metformin on blood pressure and metabolism in nondiabetic hypertensive patients. *J Intern Med* 1997; 242: 407-12.
485. **Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE.** Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180-8
486. **Yoon JS, Lee HW.** Understanding the Cardiovascular Effects of Incretin. *Diabetes Metab J* 2011; 35: 437-43
487. **Davignon J.** Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation* 2004; 109 [Suppl III]: III39-III43

488. **World Health Organization.** Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity (*WHO technical report series* 894), Geneva 2000 ISBN 92-4-120894-5
489. **Hanefeld M:** The Metabolic Syndrome – roots, myths, and facts. In: *The Metabolic Syndrome*. Hanefeld M, Leonhardt W (ed.) *Gustav Fisher, Verlag Jena* 1997; ISBN 3-437-31096-8: 1: 13-24.
490. **Ferrannini E, Natali A, Muscelli E, Nilsson PM, Golay A, Laakso M, et al,** on behalf of the RISC Investigators. Natural history and physiological determinants of change in glucose tolerance in a non-diabetic population: the RISC Study. *Diabetologia* 2011; 54: 1507-16
491. **White JR Jr, Campbell RK.** Magnesium and diabetes: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27 (6): 775-80
492. **Sales CH, Pedrosa LF.** Magnesium and diabetes mellitus: their relation. *Clin Nutr* 2006; 25 (4): 554-62
493. **Ochodnický P, Henning RH, van Dokkum RP, de Zeeuw D.** Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: Suppl 2: S151-62; discussion S172-6
494. **Naidoo DP.** The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. *Cardiovas J S Afr* 2002; 13 (4): 194-9
495. **Weir MR.** Microalbuminuria and Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 581-90
496. **Pedrinelli R, Dell’Omo G, Penno G, Mariani M.** Non-diabetic microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Vasc Med* 2001; 6: 257-64
497. **Sinning J-M, Bickel C, Messow C-M, Schnabel, Lubos E, Rupprecht HJ,** et al. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the *AtheroGene* study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2962-8
498. **Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Dagher A, Vasiliadou C, Masoura C, Stefanadi E,** et al. Protective effect of atorvastatin on acute systemic inflammation-induced endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic subjects. *Eur Heart J* 2007; 28: 2102-9
499. **Packard CJ.** Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440-5
500. **Beckman JA, Liao JK, Hurley S, Garrett LA, Chui D, Mitra D,** et al. Atorvastatin restores endothelial function in normocholesterolemic smokers independent of changes in low-density lipoprotein. *Circ Res* 2004; 95: 217-23
501. **Roubin SR, Janeiro BKR, Shamagian LG, González MM, Blanco AS, Román AV,** et al. Relation of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products to Predict Mortality in Patients With Chronic Heart Failure Independently of Seattle Heart Failure Score. *Am J Cardiol* 2011; 107: 938-44
502. **Schnabel R, Rupprecht H, Lackner KJ, Lubos E, Bickel C, Meyer J,** et al. Analysis on N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the *AtheroGene* study. *Eur Heart J* 2005; 26: 241-9
503. **Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM.** Fasting compared with non-fasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309-316
504. **Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR,** et al; The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD Study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61
505. **Ivanovic BA, Tadic MV, Simic DV.** Preditores de Função Ventricular Esquerda Global na Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96 (5): 377-85
506. **Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O’Grady MJ, Lee ET, Welty TK,** et al. Impact of Diabetes on Cardiac Structure and Function: The Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101: 2271-6
507. **Mak K-H, Ma S, Heng D, Tan C-E, Tai E-S, Topol EJ,** et al. Impact of Sex, Metabolic Syndrome, and Diabetes Mellitus on Cardiovascular Events. *Am J Cardiol* 2007; 100: 227-33

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

508. **Poirier P.** Adiposity and cardiovascular disease: are we using the right definition of obesity? *Eur Heart J* 2007; 28: 2047-8
509. **Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Jensen MD, Thomas RJ, Squires RW, et al.** Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 2087-93
510. **Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y.** Physiopathological Mechanism of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2011; 27: 265-85
511. **Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al.** ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force of Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586 ISSN 1524-4539: 112: e154-e235
512. **Uusitupa M, Mustonen J, Laakso M, Vainio P, Länsimies E, Talwar S, Pyörälä K:** Impairment of diastolic function in middle-aged type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients free of cardiovascular disease. *Diabetologia* 1988; 31: 783-791.
513. **Stoïčkov V, Ilić S, Ilić MD, Nikolić A, Mitić V.** Impact of diabetes on heart rate variability and left ventricular function in patients after myocardial infarction. *Facta Universitatis: Medicine and Biology* 2005; 12 (3): 130-4
514. **Tardif JC, O'Meara E, Komadja M, Bhöm M, Borer JS, Ford IF, et al.** Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2507-15
515. **Seabra-Gomes R.** A frequência cardíaca elevada como factor de risco cardiovascular. *Rev Port Cardiol* 2010; 29 (07-08): 1121-8
516. **Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W, Singer D.** Relation of High Heart Rate Variability to Healthy Longevity. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1181-5
517. **Astorri E, Fiorini P, Gavaruzzi G et al:** Left ventricular function in insulin-dependent and in non-insulin-dependent diabetic patients - radionuclide assessment. *Cardiology* 1997; 88: 152-5.
518. **Enderle MD, Beude N, Schmuelling RM et al:** Preserved endothelial function in IDDM patients, but not in NIDDM patients, compared with healthy subjects. *Diabetes Care* 1998; 21 (2): 271-77.
519. **Martins L:** Ecocardiografia Doppler: Contribuição para a análise de seus padrões normais. *Rev Port Cardiol* 1996; 15 (1): 71-79.
520. **Frohlich ED.** Pathogenesis of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction, In: Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management, Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors, 4thed., *Lippincott Williams and Wilkins* Philadelphia 2008; ISBN 978-0-7817-8205-0 chap A59: 188-90
521. **White WB.** Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring, In: Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management, Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors, 4thed., *Lippincott Williams and Wilkins* Philadelphia 2008; ISBN 978-0-7817-8205-0 chap. C104: 339-42
522. **Carmona J, Amado P, Vasconcelos N, Santos I, Rodrigues C, Alves J, et al.** Marcadores Prognósticos em Doentes Diabéticos Hipertensos Tratados. Seguimento de 28 Meses. *Rev Port Cardiol* 2004; 23 (9): 1119-35
523. **Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, et al.** Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Human Hypertens* 2001; 15: 239-46
524. **Armstrong WF, Ryan T.** Echocardiography in Systemic Disease and Clinical Problem Solving. In: Feigenbaum's Echocardiography. *Lippincott Williams & Wilkins/ Wolters Kluwer* editors. 7th ed. Philadelphia 2010; ISBN 978-0-7817-9557-9 24: 741-74
525. **Brás-Roque MCP.** Função Cardíaca e Diabetes Mellitus tipo 2. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina, *Universidade de Coimbra* 1999

526. **Braga JCF, Filho FVGF, Padovani CR, Matsubara BB.** Disfunção Diastólica em Pacientes Diabéticos Normotensos, Independente da Presença de Microangiopatia. *Arq Br Cardiol* 2005; 84 (6): 461-6
527. **Van Hateren KJJ, Landman GWD, Kleefstra N, Drion I, Groenier KH, Houweling ST, et al.** Glycaemic Control and the Risk of Mortality in Elderly Type 2 Diabetic Patients (ZODIAC-20). *Int J Clin Pract* 2011; 65 (4): 415-9
528. **De Boer RA, Doehner W, Van der Horst ICC, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al.** Influence of Diabetes Mellitus and Hyperglycemia on Prognosis in Patients ≥ 70 Years Old With Heart Failure and Effects of Nebivolol (Data from the Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure [SENIORS]). *Am J Cardiol* 2010; 106: 78-86
529. **Bauters C, Lamblin N, Fadden EP, Van Belle E, Millaire A, De Groote P.** Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovascular Diabetology* 2003; 2 (1) <http://www.cardiab.com/content/2/1/1>
530. **Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Ishikawa S, Pickering TG, Schwartz JE, et al.** Differential impact of left ventricular mass and relative wall thickness on cardiovascular prognosis in diabetic and nondiabetic hypertensive subjects. *Am Heart J* 2007; 154: 79.e9-79.e15
531. **Gul K, Celebi AS, Kacmaz F, Ozcan OC, Ustun I, Berker D, et al.** Tissue Doppler imaging must be performed to detect early left ventricular dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 841-6
532. **Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH.** Echocardiographic Detection of Early Diabetic Myocardial Disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 611-7
533. **Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, PignonBlanc PG, et al.** Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Is It Really the First Marker of Diabetic Cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 1268-75
534. **Di Cori A, Di Bello V, Miccoli R, Talini E, Palagi C, Donne MGD, et al.** Left Ventricular Function in Normotensive Young Adults With Well-Controlled Type 1 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 99: 84-90
535. **Klein L, Bonow RO.** Diabetes Mellitus. In: Diastology – Clinical Approach to Diastolic Heart Failure. Klein & Garcia editors. 1st ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008; ISBN 978-1-4160-3754-5 chap.26: 333-42
536. **Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, Endert EL, Smith LW, Bax JJ, et al.** Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 328-35
537. **Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, Katzmarzyk PT, Tuomilehto J.** Joint Effects of Physical Activity, Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist-to-Hip Ratio on the Risk of Heart failure. *Circulation* 2010; 121: 237-44
538. **Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Cardenas GA, Mehra MR, Messerli FH.** Disparate Effects of Left Ventricular Geometry and Obesity on Mortality in Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: *Am J Cardiol* 2007; 100: 1460-4
539. **Vriz O, Bossone E, Bettio M, Pavan D, Carerj S, Antonini-Canterin F.** Carotid Artery Stiffness and Diastolic Function in Subjects without Known Cardiovascular Disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 915-21
540. **Goh S-Y, Cooper ME.** The Role of Advanced Glycation End Products in Progression and Complications of Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1143-52
541. **Haitoglou CS, Tsilibary EC, Brownlee M, Charoni AS.** Altered cellular interactions between endothelial cells and nonenzymatically glycosylated laminin/type IV collagen. *J Biol Chem* 1992; 267: 12404-7
542. **Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA.** Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932-43
543. **Gul A, Rahaman MA, Salim A, Simjee SU.** Advanced glycation end-products in senile diabetic and non-diabetic patients with cardiovascular complications. *AGE* 2008; 30: 303-9
544. **Asif M, Egan J, Vasan S, Jyothirmayi GN, Masurekar MR, Lopez S, et al.** An advanced glycation endproduct cross-link breaker can reverse age-related increases in myocardial stiffness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 (6): 2809-13
545. **McClelland RL, Nasir K, Budoff M, Blumenthal RS, Kronmal RA.** Arterial Age as a Function of Coronary Artery Calcium (from the Multi-Ethnic Study of Arteriosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 2009; 103: 59-63

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

546. **Dalen H, Thorstensen A, Romundstad PR, Aase SA, Stoylen A, Vatten LJ, et al.** Cardiovascular Risk Factors and Systolic and Diastolic Cardiac Function: A Tissue Doppler and Speckle Tracking Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 322-32
547. **Sun JP, Popović ZB, Greenberg NL, Xu X-F, Ashner CR, Stewart WJ, et al.** Noninvasive Quantification of Regional Myocardial Function Using Doppler-derived Velocity, Displacement, Strain rate, and Strain in Healthy Volunteers: Effects of Aging. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 132-8
548. **De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, et al.** Effects of Age, Gender, and Left Ventricular Mass on Septal Mitral Annulus Velocity (E') and the Ratio of Transmitral Early Peak Velocity to E' (E/E'). *Am J Cardiol* 2005; 95: 1020-3
549. **Norman HS, Oujiri J, Larue SJ, Chapman CB, Margulies KB, Sweitzer NK.** Decreased Cardiac Functional Reserve in Heart Failure With Preserved Systolic Function. *J Cardiac Fail* 2011: 1-8 (article in press) doi: 10.1016/j.cardfail.2010.11.004 (acedido em 21.03.2011)
550. **Rossmann EI, Petre RE, Chaudhary KW, Piacentino V 3rd, Janssen PM, Gaughan JP, et al.** Abnormal frequency-dependent responses represent the pathophysiologic signature of contractile failure in human myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36: 33-42
551. **Surucu H, Tatli E, Degirmenci A, Okudan S, Boz H.** Subtle systolic dysfunction may be associated with the tendency to develop diastolic heart failure in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography* 2009; 26: 365-70
552. **Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK.** Twist Mechanics of the Left Ventricle: Principles and Application. *J Am Coll Cardiol* 2008; 1: 366-76
553. **Gong HP, Tan HW, Fang NN, Song T, Li SH, Zhong M, et al.** Impaired left ventricular systolic and diastolic function in patients with metabolic syndrome is assessed by strain and strain rate imaging. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 300-7
554. **MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, et al.** Diabetes, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca crónica. *Eur Heart J* 2008 (edição portuguesa); 29: 1224-40
555. **Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC.** Heart failure Prevalence, Incidence, and Mortality in Elderly With Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 699-703
556. **Nichols GA, Hillier TA, Erbey GR, Brown JB.** Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1614-9
557. **Lind M, Bounias I, Olsson M, Gudbjörnsdóttir S, Svensson A-M, Rosengren A.** Glycaemic control and incidence of heart failure in 20985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *Lancet* 2011; 378: 140-6
558. **Lenzen M, Ryden L, Öhrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Reimer WS, et al.** on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006; 27: 2969-74
559. **Timmer JR, Ottervanger JP, Thomas K, Hoorntje JCA, De Boer M-J, Suryapranata H, et al.** Long-term, cause-specific mortality after myocardial infarction in diabetes. *Eur Heart J* 2004; 25: 926-31
560. **Braga JR, Santos ISO, Flato UP, Guimarães HP, Avezum A.** Impacto do Diabetes Mellitus na Mortalidade em Síndromes Coronarianas Agudas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(2): 275-80
561. **Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al.** On behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.027: 1881-90
562. **Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G.** New Insights into Regional Systolic and Diastolic Left Ventricular Function with Tissue Doppler Echocardiography: from Qualitative Analysis to a Quantitative Approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 85-96
563. **Andersen NH, Poulsen SH.** Evaluation of the Longitudinal Contraction of the Left Ventricle in Normal Subjects by Doppler Tissue Tracking and Strain Rate. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 716-23

564. **Marwick H.** Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography. Ready for Prime Time? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1313-27
565. **Tsao CW, Gona P, Salton C, Dianas PG, Blease S, Hoffman U, et al.** Subclinical and Clinical Correlates of Left Ventricular Wall Motion Abnormalities in the Community. *Am J Cardiol* 2011; 107: 949-55
566. **Salgado AA, Filho FMA, Castier M, Beridien R.** Índice de Performance Miocárdica: Fim da Fração de ejeção? *Rev Br Ecocardiogr* 2004; 17 (3): 69-74
567. **Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, et al.** Prognostic value of urinary albumin excretion rate and other and other risk factors in elderly diabetic patients and non-diabetic control subjects surviving the first 5 years after assessment. *Diabetologia* 1993; 36: 1030-6
568. **Preiss D, Sattar N, McMurray JJ.** A systematic review of event rates in clinical trials in diabetes mellitus: The importance of quantifying baseline cardiovascular disease history and proteinuria and implications for clinical trial design. *Am Heart J* 2011; 161: 210-9.e1.
569. **Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al.** Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart Fail* 2011; 32: 1345-61
570. **Germans T, Götte MJW, Nijveldt R, Spreuwenberg MD, Beek AM, Bronzwaer JGF, et al.** Effects of Aging on Left Atrioventricular Coupling and Left Ventricular Filling Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Healthy Subjects. *Am J Cardiol* 2007; 100: 122-7
571. **Galderisi M, Henein MY, D'Hooge J, Sicari R, Badano LP, Zamorano JL, et al.** On Behalf of the European Association of Echocardiography. How to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for diferente purposes. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 339-53
572. **Levy D:** Ventricular Hypertrophy: epidemiological insights from the Framingham Heart Study. *Drugs* 1988; (Suppl. 5): 1-5.
573. **Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, Levy D:** Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-89.
574. **Tarazi RC:** Regression of left ventricular hypertrophy by medical treatment: Present status and possible implications. *Am J Med* 1983; 80-6.
575. **Kato TS, Noda A, Izawa H, Yamada A, Obata k, Nagata K, et al.** Discrimination of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy From Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy on the Basis of Strain Rate Imaging by Tissue Doppler Ultrasonography. *Circulation* 2004; 110: 3808-14
576. **Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Admussen BH, Smith H-J, et al.** New Noninvasive Method for Assessment of Left Ventricular Rotation: Speckle Tracking Echocardiography. *Circulation* 2005; 112; 3149-56
577. **Kim H-K, Shon D-W, Lee S-E, Choi S-Y, Park JS, Kim YJ, et al.** Assessment of Left Ventricular Rotation and Torsion with Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 45-53
578. **Schiekofer s, Andrassy M, Chen J, Rudofsky G, Schneider J, Wendt T, et al.** Acute hyperglycemia causes intracellular formation of CML and activation of ras, p42/44, MAPK, and nuclear factor kB in PBMCs. *Diabetes* 2003; 52: 621-33
579. **Orchard TJ, Forrest KYZ et al:** Cumulative glycemic exposure and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the glycemic threshold revisited. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1851-6.
580. **Woodiwiss AJ, Tsoetsi OJ, Sprott S, Lancaster EJ, Mela T, Chung ES, et al.** Reduction in Myocardial Collagen Cross-Linking Parallels Left Ventricular Dilatation in Rat Models of Systolic Chamber Dysfunction. *Circulation* 2001; 103: 155-60
581. **Milani RV, Drazner MH, Lavie CJ, Morin DP, Ventura HO.** Progression from Concentric Left Ventricular Hypertrophy and Normal Ejection Fraction to Left Ventricular Dysfunction. *Am J Cardiol* 2011; 108: 992-6
582. **Takeuchi M, Nishikage T, Nakai H, Kokumai M, Otani S, Lang RM.** The Assessment of Left Ventricular Twist in Anterior Wall Myocardial Infarction Using Two-dimensional Speckle Tracking Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 36-44

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

583. **Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Schnohr P, Jensen JS.** Tissue Doppler echocardiography in persons with hypertension, diabetes, or ischaemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2009; 30: 731-9
584. **Cleland JGF.** Screening for left ventricular dysfunction and chronic heart failure. Should it be done and, if so, how? *Dis Manage Health Outcomes* 1997; 4: 169-84
585. **Oh JK.** Echocardiography in heart failure: Beyond diagnosis. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: 4-14
586. **Rosenberg IH.** Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *Clin Geriatr Med* 2011; 337-9
587. **Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y.** Physiopathological Mechanisms of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2011; 365-385
588. **Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N.** Usefulness of New Diastolic Strain and Strain Rate Indexes for the Estimation of Left Ventricular Filling Pressure. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1504-9
589. **Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF.** Global Diastolic Strain Rate for the Assessment of Left Ventricular Relaxation and Filling Pressures. *Circulation* 2007; 115: 1376-83
590. **Miani D, Presco C, Lucci D, Albanese MC, Gonzini L, Fioretti PM, et al.** On behalf of the Italian Survey on Acute Heart failure Investigators. Clinical characteristics, management, and prognosis of octogenarians with acute heart failure admitted to cardiology wards: Results from the Italian Survey on Acute Heart Failure. *Am Heart J* 2009; 158: 126-32
591. **Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz Å, Öhrvik J, Rydén L.** Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 1990-7
592. **Mohacsi A, Fulop JrT, et al.** Sera and leucocyte elastase-type protease and antiprotease activity in healthy and atherosclerotic subjects of various ages. *J Gerontol* 1992; 47 (5): B154-8
593. **Spina M, Garbin G.** Age-related chemical changes in human elastins from non-atherosclerotic areas of thoracic aorta. *Atherosclerosis* 1976; 24 (1-2): 267-79
594. **Watanabe M, Sawai T, et al.** Age-related alteration of cross-linking amino acids of elastin in human aorta. *Tohoku J Exp Med* 1996; 180 (2): 115-30 (Abstract)
595. **Robert L.** Aging of connective tissue. *Mech Ageing Dev* 1980; 14 (3-4): 273-82
596. **Robert L.** Vascular aging. Role of elastin receptor. *C R Seances Soc Biol Fil* 1995; 189: (6): 959-66
597. **Carta L, Wagenseil JE, Knutsen RH, Mariko B, Faury G, Davis EC, et al.** Discrete contribution of elastic fibers components to arterial development and mechanical compliance. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2009; 29 (12): 2083-9
598. **Ooyama T, Sakamoto H.** Elastase in the prevention of arterial aging and the treatment of atherosclerosis. *Ciba Found Symp* 1995; 192: 307-20
599. **Iwatsuki K, Iijima F, et al.** Reduction of blood pressure and vascular collagen in the spontaneously hypertensive rat by elastase. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1983; 263 (1): 63-73
600. **Cattel MA, Anderson JC, et al.** Age-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human thoracic aorta. *Clin Chim Acta* 1996; 245 (1): 73-84
601. **Garczorz W.** Influence of elastin-derived peptides, glucose, LDL and oxLDL, on nitric oxide synthase expression in human umbilical artery endothelial cells. *Acta Biochim Pol* 2011; 58 (3): 375-9
602. **Paczec L, Michalska W, Bartłomiejczyk I.** Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process. *Age Ageing* 2008; 37 (3): 318-23
603. **Konova E, Baydanoff S, et al.** Age-related changes in the glycation of human aortic elastina. *Exp Gerontol* 2004; 39 (2): 249-54
604. **Sims T, Rasmussen LM, et al.** The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetology* 1996; 39 (8): 946-51

605. **Pezet M, Verdetti J, et al.** Effect of glucose concentration on vascular function in aging. Action on calcium fluxes and vasomotricity induced by elastin peptides. *J Soc Biol* 2004; 198 (3): 279-86 (Abstract)
606. **Akhtar K, Broekelmann TJ, Miao M, Keely FW, Starcher BC, Pierce RA, et al.** Oxidative and nitrosative modifications of tropoelastin prevent elastic fiber assembly in vitro. *J Biol Chem* 2012; 285 (48): 37396-404
607. **Makovický P, Makovický P, Jílek F.** Short review of some properties of muscular proteins. *Cesk Fysiol* 2008; 57 (1): 10-4
608. **Martyn C, Greenwald SE.** Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet* 1997; 350 (9082): 953-5
609. **El-Eshmawy MM, El-Adawy EH, Mousa AA, Zeidan AE, El-baiomy AA, Abdel-Samie ER, et al.** Elevated serum neutrophil elastase is related to prehypertension and air flow limitation in obese women. *BMC Women's Health* 2011; 11:1 (Abstract PubMed ID 21247478)
610. **Elliot R, McGrath LT.** Calcification of the human thoracic aorta during aging. *Calcif Tissue Int* 1994; 54 (4): 268-73
611. **Perrota I, Russo E, Camatra C, Filice G, Di Mizio G, Colosimo F, et al.** New evidence for a critical role of elastin in calcification of native heart valves: immunohistochemical and ultrastructural study with literature review. *Histopathology* 2011; 59 (3): 504-13
612. **Bruel A, Ortoft G, et al.** Inhibition of cross-links in collagen is associated with reduced stiffness of the aorta in young rats. *Atherosclerosis* 1998; 140: 135-45
613. **Umeda H, Aikawa M, Libby P.** Liberation of desmosine and isodesmosine as amino acids from insoluble elastina by elastolytic proteases. *Biochem Biophys Res Com* 2011; 411 (2): 281-6
614. **Fulop T, Khali A, Larbi A.** The role of elastin peptides in modulating the immune response in aging and age-related diseases. *Pathol Biol (Paris)* 2012; 60 (1): 28-33
615. **Shi J, Wang A, Sen S, Wang Y, Kim HJ, Mitts TF, Hinek A.** Insulin induces production of new elastin in cultures of human aortic smooth muscle cells. *Am J Pathol* 2012; 180 (2): 715-26
616. **Fornieri C, Taparelli F, et al.** The effect of caloric restriction on the aortic tissue of aging rats. *Connect Tissue Res* 1999; 40 (2): 131-43
617. **Andreassen TT, Oxlund.** Changes in collagen and elastin of the rat aorta induced by experimental diabetes and food restriction. *Acta Endocrinol* 1987; 115: 338-44
618. **Weder AB.** Genetics of Hypertension, In: Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management, Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors, 4thed., Philadelphia 2008 – *Lippincott Williams and Wilkins*; chap. A71: 229-31 ISBN 978-0-7817-8205-0
619. **Assali A, Ghayour-Mobarhan M, Sahebkar A, Hassani M, Kasaian J, Tatari F.** Association of angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism with the presence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in patients with documented coronary artery disease. *Eur J Intern Med* 2011; 254-61
620. **Mostarda C, Wichi R, Sanches IC, Rodrigues B, De Angelis K, Irigoyen MC.** Hipertensão e modulação autonômica no idoso: papel do exercício físico. *Rev Bras Hipertens* 2009; 16 (1): 55-60
621. **Irigoyen MC, De Angelis K, Schaan BD'A, Fiorino P, Michelini LC.** Exercício físico no diabetes melito associado à hipertensão arterial sistêmica. *Rev Bras Hipertens* 2003; 10 (2): 109-16
622. **Sinclair A.** Hypertriglyceridemia in type 2 Diabetes – Prevalence, Risk and Primary Care Management. *B J Diab Vasc Dis* 2012; 12 (2): 65-70
623. **Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J.** Is Prediction of Cardiovascular Disease and All-cause Mortality Genuinely Driven by the Metabolic Syndrome, and Independently from its Component Variables? The Dubbo Study. *Heart, Lung and Circulation* 2011; 20: 214-9
624. **Jeremy RW.** Metabolic Syndrome – Is the whole really greater than the sum of the parts? *Heart, Lung and Circulation* 2011;20: 211-3

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

625. **Tschöp MH, DiMarchi RD.** Outstanding Scientific Achievement Award Lecture 2011: Defeating Diabetesity – The Case for Personalized Combinatorial Therapies. *Diabetes* 2012; 61 (6): 1309-14
626. **Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH.** Contractile Behavior of the Left Ventricle in Diastolic Heart Failure- With Emphasis on Regional Systolic Function. *Circulation* 2006; 113; 296-304
627. **Rost C, Flachskampf FA.** Diagnosing Left Ventricular Diastolic Dysfunction by Echocardiography: Reverend Bayes Lends a Hand. *J Am Soc Echocardiogr* 23 (2): 2009: 162-3
628. **Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJMJ, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komadja M.** Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004; 25: 1214-20
629. **Kragelund C, Snorgaard O, Køber L, Bengtsson B, Ottesen M, Højberg S, et al.** Hyperinsulinaemia is associated with increased long-term mortality following acute myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J* 2004; 25: 1891-7
630. **Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, Patel DA, Ventura HO.** The Obesity Paradox, Weight Loss, and Coronary Disease. *Am J Med* 2009; 122: 1106-14
631. **Voulgari C, Tentolouris N, Dialveris, et al.** Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1351-2
632. **Nagasaka S, Tokuyama K, Kusaka I, Hayashi H, Rokkaku K, Nakamura T, et al.** Endogenous Glucose Effectiveness in Type 2 Diabetic Subjects Derived From Stable-Labeled Minimal Model Approach. *Diabetes* 1999; 48: 1054-60
633. **Bel DS.** Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 2433-2441
634. **Neubauer S.** The Failing Heart – An Engine Out of Fuel. *N Engl J Med* 2007; 356 (11): 1140-51

Abreviaturas e acrónimos

10. Abreviaturas e acrónimos

μmol – micromole
 2C – plano apical de 2 câmaras
 2CAo – plano apical de eixo longo com 2 câmaras e aorta
 2D – bidimensional
 3D – tridimensional
 4C – plano apical de 4 câmaras
 A – velocidade máxima da onda A (fluxo mitral)
 a' (A_m) – velocidade máxima da onda a (anel mitral)
 A1AT – alfa-1-antitripsina
 ACC – American College of Cardiology
 AD – aurícula direita
 A_d – duração da contracção auricular
 ADA – American Diabetes Association
 ADN – ácido desoxirribonucleico
 AE – aurícula esquerda
 AGE(s) – Advanced Glicosilation End Product(s)
 AGJ – Anomalia da Glicose em Jejum
 AGLs – ácidos gordos livres
 AHA – American Heart Association
 ANP – Peptídeo Natriurético tipo A
 A_r – velocidade máxima da onda A pulmonar (retrógrada)
 ARA II – antagonista de receptores de angiotensina
 ASC – American Society of Cardiology
 ASE – American Society of Echocardiography
 ATP – adenosina-trifosfato
 BNP – Peptídeo Natriurético tipo B
 BP – blood pressure
 cc – ciclo/batimento; centímetro cúbico
 Cols – colaboradores
 CV – Cardiovascular
 D – velocidade máxima da onda D (fluxo venoso pulmonar)
 DCV – Doença Cardiovascular
 DdVE – Diâmetro diastólico do Ventrículo Esquerdo
 DM – Diabetes Mellitus
 DMT1 – Diabetes Mellitus tipo 1
 DMT2 – Diabetes Mellitus tipo 2
 DNA – ver ADN
 dP/dt – taxa de aumento de pressão ventricular
 DPP-4 – dipeptidilpeptidase-4
 DsVE – diâmetro sistólico do VE
 DTG – Diminuição da tolerância à glicose
 E – velocidade máxima da onda E (fluxo mitral)
 e' (E_m) – velocidade máxima da onda E (anel mitral)
 EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio
 EASD – European Association for the Study of Diabetes
 ECG – Electrocardiograma
 ESC – European Society of Cardiology
 ESE – European Society of Echocardiography
 FA – fibrilhação auricular
 FC – frequência cardíaca
 FEjVE – fracção de ejeção do ventrículo esquerdo
 FEnVE (Fenc. VE) – fracção de encurtamento do ventrículo esquerdo
 FR – Factores de risco

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

FRCV – Factores de Risco Cardiovascular
FV – fibrilhação ventricular
g – grama
GIP – peptídeo insulínico dependente da glicose
GLP-1 – glucagon like peptide-1
GS – *strain* global
GSA_A – pico da onda A de *strain rate*
GSR – Global strain rate
GSR_E – pico da onda E de *strain rate*
GSR_S – pico da onda S de *strain rate*
H&E – Hematoxilina-eosina
HBA_{1c} – Hemoglobina glicosilada A_{1c}
HDL-C – colesterol HDL (high density lipoprotein)
HTA – hipertensão arterial
HVE – Hipertrofia Ventricular Esquerda.
i.p. – intraperitoneal
IAE – Índice Auricular Esquerdo
IC – Insuficiência Cardíaca
ICC – Insuficiência cardíaca Congestiva
IDF – International Diabetes Federation
IECA – inibidor de enzima de conversão da angiotensina
IMC – Índice de Massa Corporal
IMVE – Índice de Massa Ventricular Esquerda
ITeI – Índice de Tei
LDL-C – colesterol LDL (low density lipoprotein)
LVdD – ver DsVE
LVEF – ver FEjVE
LVsD – ver DdVE
MABU – microalbuminúria
MEC – matriz extracelular
mg/dl – miligrama por decilitro
MHz – Megahertz
min – minuto
ml – mililitro
mm – milímetro
mM – milimole
mm³ – milímetro cúbico
MMP – matriz metaloproteinase
ms (mseg) – milissegundo
MVE – Massa Ventricular Esquerda
Na⁺/K⁺- ATPase – sódio-potássio-ATPase
ng - nanograma
NO – óxido nítrico
OMS – Organização Mundial de Saúde
PA – pressão arterial
PAD – pressão arterial diastólica
PAS – pressão arterial sistólica
PC/PA – ver ICA
PCR – Proteína C reactiva
PCRas – Proteína C reactiva de alta sensibilidade
pg – picograma
PMN – polimorfonuclear
PP – Pressão diferencial de Pulso
PPVE – parede posterior do entrículo esquerdo
PTDVE – pressão telediastólica do ventrículo esquerdo
RA – right atrium
RMN – ressonância magnética
RWT – espessura relativa da parede (relative wall thickness)

S – velocidade máxima da onda S (sistólica) do fluxo mitral
s' (S_m) – velocidade máxima da onda s' (sistólica) do anel mitral
Serca2 – sarco/ endoplasmic reticular calcium²⁺- ATPase isoform 2
SIV – septo interventricular
SNA – sistema nervoso autónomo
SNS – sistema nervoso simpático
SPM – síndrome plurimetabólica
SR – strain rate
SRAA – sistema renina-angiotensina-aldosterona
STI – speckle-tracking image
STZ – estreptozotocina
T1DM – ver DMT1
T2DM – ver DMT2
TCI – tempo de contracção isovolumétrica
TDE – tempo de desaceleração da onda E mitral
TDI – Imagem de Doppler Tecidual
TEjAo – tempo de ejeção aórtica
Th-1 – T helper (linfócito) sub-tipo 1
TRI – tempo de relaxamento isovolumétrico
VE – ventrículo esquerdo/ ventricular esquerda(o)
Vp – Velocidade de propagação intraventricular do fluxo mitral
WHO – ver OMS
 α 1-P1 – ver A1AT
B-gal – β -galactosidase

Índice de Imagens

11. Índice de Imagens

Figuras

| | |
|---|-----|
| Figura 1. Estrutura etária da população portuguesa: 1960, 1981, 2005 e 2025 (previsão) Fonte: INE, IP., Lisboa – Portugal, 2006 (reprodução autorizada)..... | 4 |
| Figura 2. Taxas brutas de natalidade e mortalidade, 1960 a 2007, Portugal (fonte: INE)..... | 5 |
| Figura 3. Pirâmide etária para a população de Portugal – 2007 | 7 |
| Figura 4. Índice de desempenho do miocárdio ou índice de Tei: TCI + TRI / TejAo(b) ou seja: a-b/b..... | 45 |
| Figura 5. Diagrama esquemático representativo da correspondência entre registos de <i>Doppler</i> tecidual (TDI) do anel mitral e padrões de enchimento normal e anormal do ventrículo esquerdo (VE), pressão do VE e velocidade do fluxo venoso pulmonar (VP); AR, alterações no relaxamento; PN, pseudonormal; PR, padrão restritivo. Na maioria dos casos, TDI ajuda à distinção entre padrões de enchimento normal e PN do VE. O enchimento PN demonstra uma disparidade marcada no TDI com redução no movimento longitudinal no enchimento rápido e movimento aumentado na contracção auricular, um perfil que reflecte compromisso de relaxamento do VE. No padrão normal, o perfil mitral e o de TDI mostram-se invertidos mas semelhantes em termos de relação entre enchimento rápido e lento. O PR no TDI pode ser variável dependendo da fase da doença e da fracção de ejeção do VE. A linha a tracejado e setas presentes no padrão de <i>disfunção diastólica</i> (AR), a nível da pressão do VE e na veia pulmonar (onda A), referem-se a doentes com compromisso da <i>compliance</i> do VE na fase de enchimento lento e que têm um aumento na pressão telediastólica do VE. | 47 |
| Figura 6. N-(Metilnitrosocarbamoil)- α -D-glucosamina, <i>Streptozocina</i> | 64 |
| Figura 7. Fórmula da sacarose (C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁), dissacárido formado pela união de uma molécula de glicose com uma molécula de fructose (vulgo: açúcar de mesa); substância adicionada à água do biberão dos animais do Grupo III | 65 |
| Figura 8. Desenho do estudo | 70 |
| Figura 9. Ecocardiograma modo-M (plano paraesternal de eixo curto) de <i>Rattus Norvegicus</i> (<i>Wistar Han</i>) adulto sem patologia (B) e após indução experimental de diabetes com STZ | 82 |
| Figura 10. Imagem de Ecocardiograma 2D em <i>Wistar Han</i> sujeito a sobrecarga glucídica (grupo III) mostrando hipertrofia do SIV e das paredes do VE. Coração de <i>Wistar Han</i> com 32 semanas (sujeito a sobrecarga glucídica nas 18 semanas anteriores) seccionado transversalmente ao nível da transição auriculo-ventricular, incluindo apenas os ventrículos e mostrando aumento da espessura das paredes do VE e do SIV (ampliação de lupa) | 86 |
| Figura 11. Imagem de Ecocardiograma 2D em <i>Wistar Han</i> sujeito a administração de STZ (grupo IV) mostrando hipertrofia do SIV e das paredes do VE. Coração de <i>Wistar Han</i> com 16 semanas de vida e após indução de diabetes, seccionado transversalmente ao nível da transição auriculo-ventricular, incluindo apenas os ventrículos e mostrando aumento da espessura das paredes do VE e do SIV (ampliação de lupa)..... | 86 |
| Figura 12. Análise segmentar das paredes do VE baseada em imagens esquemáticas, numa orientação paraesternal, de eixo curto e eixo longo a três níveis diferentes. Os segmentos apicais são habitualmente visualizados através de um corte apical de 4, 2 e 3 câmaras. A ponta do ápex pode ser observada apenas alguns estudos de contraste. Um modelo de 16 segmentos pode ser usado, sem a ponta apical, como descrito num documento da <i>American Society of Echocardiography</i> (1989). Um modelo de 17 segmentos, incluindo a ponta do ápex, foi sugerido pela <i>American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging</i> | 115 |
| Figura 13. Padrões de enchimento normais e anormais e respectivas anomalias diastólicas do VE. O grau de gravidade aumenta da esquerda para a direita. As setas indicam a sua natureza dinâmica em resposta à sua capacidade de enchimento e outras variáveis. TRI, tempo de relaxamento isovolumétrico; AE, aurícula esquerda; PAE, pressão da AE; OER, onda de enchimento rápido do VE no início da diástole..... | 121 |
| Figura 14. Geometria do VE | 133 |
| Figura 15. Classificação de Disfunção Diastólica em diabéticos e controlos de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e Associação Europeia de Ecocardiografia | 141 |
| Figura 16. Strain sistólico em indivíduo diabético e não diabético | 152 |
| Figura 17. Strain rate sistólico em indivíduo diabético e não diabético | 152 |
| Figura 18. Torção em indivíduo diabético e não diabético | 153 |

Gráficos

| | |
|---|----|
| Gráfico 1. BNP em ratos <i>Wistar Han</i> às 16 e às 32 semanas de idade..... | 75 |
| Gráfico 2. BNP em ratos <i>Wistar Han</i> com DMT1 (Grupo IV) versus controlos (Grupo I)..... | 83 |
| Gráfico 3. (A, B e C) Evolução do SIV em ratos <i>Wistar</i> : com a idade (Grupos I e II, animais sem patologia), após sobrecarga glucídica (Grupo III) e com diabetes induzida pela administração de STZ (Grupo IV) | 88 |
| Gráfico 4. (A, B e C) Evolução da espessura da PPVE em ratos <i>Wistar</i> : com a idade (Grupos I e II, animais sem patologia), após sobrecarga glucídica (Grupo III) e com diabetes induzida pela administração de STZ (Grupo IV)..... | 88 |
| Gráfico 5. (A, B e C) Evolução do DdVE em ratos <i>Wistar</i> : com a idade (Grupos I e II, animais sem patologia), após sobrecarga glucídica (Grupo III) e com diabetes induzida pela administração de STZ (Grupo IV) | 89 |
| Gráfico 6. (A, B e C) Evolução do DsVE em ratos <i>Wistar</i> : com a idade (Grupos I e II, animais sem patologia), após sobrecarga glucídica (Grupo III) e com diabetes induzida pela administração de STZ (Grupo IV). | 89 |
| Gráfico 7. (A, B e C) Evolução da MVE em ratos <i>Wistar</i> : com a idade (Grupos I e II, animais sem patologia), após sobrecarga glucídica (Grupo III) e com diabetes induzida pela administração de STZ (Grupo IV). | 90 |

Alterações cardíacas na idade avançada e hiperglicemia

| | |
|---|-----|
| Gráfico 8. (A, B, C e D) Dados obtidos por ocasião da necrópsia em cada um dos Grupos I,II,III,IV: peso do animal (A), peso do coração (B), índice de massa do coração (C), razão massa ventricular esquerda/peso do coração (D) | 91 |
| Gráfico 9. Antecedentes pessoais de risco cardiovascular (CV) em indivíduos diabéticos e não diabéticos | 126 |
| Gráfico 10. Agentes anti-hipertensores em uso previamente ao estudo | 126 |
| Gráfico 11. Representação gráfica do número de casos de disfunção diastólica encontrado em cada um dos grupos estudados | 142 |
| Gráfico 12. Distribuição por sexo dos indivíduos com disfunção diastólica (total=47), no grupo controlo (n=21) e no grupo diabético (n=26)..... | 143 |
| Gráfico 13. Massa Ventricular Esquerda (A) e Índice de Massa Ventricular Esquerda (B) em indivíduos controlo e com DMT2 | 154 |
| Gráfico 14. Onda D do fluxo venoso pulmonar (A) e razão S/D (B) em indivíduos controlo e com DMT2 | 155 |
| Gráfico 15. Velocidade de propagação do fluxo intraventricular (Vp) em modo-M cor (A) e razão E/Vp (B) em indivíduos controlo e com DMT2 | 155 |
| Gráfico 16. Fração de ejeção (A) e tempo de relaxamento isovolumétrico (B) em indivíduos controlo e com DMT2 | 155 |
| Gráfico 17. Rotação do ápex do VE (A) e ângulo de torção do VE (B) em indivíduos controlo e com DMT2 | 156 |
| Gráfico 18. Níveis séricos de elastase (A) e de BNP (B) em indivíduos controlo e com DMT2 | 156 |

Quadros

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Algumas teorias do envelhecimento (adaptado da referência ⁴) | 8 |
| Quadro 2. Planificação do estudo | 69 |
| Quadro 3. Diferenças detectadas entre o biótipo e o comportamento dos animais do Grupo III e do Grupo IV..... | 84 |

Tabelas

| | |
|---|-----|
| Tabela I. Evolução dos parâmetros morfológicos e da glicemia com a idade (8, 16 e 32 semanas) em animais sem patologia..... | 72 |
| Tabela II. Evolução dos parâmetros morfológicos e da glicemia com a idade (8, 16 e 32 semanas), por grupos, de animais sem patologia | 72 |
| Tabela III. Evolução dos parâmetros ecocardiográficos com a idade (8, 16 e 32 semanas) em animais sem patologia | 73 |
| Tabela IV. Evolução dos parâmetros ecocardiográficos com a idade (8, 16 e 32 semanas), por grupos, em animais sem patologia | 74 |
| Tabela V. Parâmetros metabólicos às 16 e às 32 semanas | 75 |
| Tabela VI. Variação dos indicadores anatómicos com a idade | 75 |
| Tabela VII. Evolução dos parâmetros morfológicos e da glicemia com a idade (G II) e a sobrecarga glucídica prolongada (G III) | 76 |
| Tabela VIII. Evolução dos parâmetros ecocardiográficos com a idade (8, 16 e 32 semanas) e a sobrecarga glucídica, mantida entre as 14 e as 32 semanas de vida..... | 77 |
| Tabela IX. Parâmetros metabólicos em ratos <i>Wistar Han</i> adultos em idade avançada sujeitos a sobrecarga glucídica crónica durante 18 semanas (Grupo III) <i>versus</i> controlos (Grupo II)..... | 78 |
| Tabela X. Comparação dos indicadores anatómicos em ratos <i>Wistar Han</i> adultos de idade avançada, sujeitos a sobrecarga glucídica crónica durante 18 semanas (Grupo III) <i>versus</i> controlos (Grupo II)..... | 79 |
| Tabela XI. Evolução dos parâmetros morfológicos e da glicemia com a idade e após indução experimental de diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 (DMT1) <i>versus</i> controlos..... | 80 |
| Tabela XII. Efeito da idade e da indução experimental de diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 (Grupo IV) sobre os parâmetros ecocardiográficos ao longo do tempo, comparativamente com os controlos (Grupo I) | 81 |
| Tabela XIII. Parâmetros metabólicos, às 16 semanas de idade, em ratos <i>Wistar Han</i> como modelo de DMT1 <i>versus</i> controlos (G I) | 82 |
| Tabela XIV. Indicadores anatómicos em ratos <i>Wistar Han</i> como modelo de DMT1 (G IV) <i>versus</i> controlos (G I) | 83 |
| Tabela XV. Influência da indução experimental de diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 (Grupo IV) na evolução dos parâmetros morfológicos e da glicemia <i>versus</i> sobrecarga glucídica crónica (Grupo III) | 85 |
| Tabela XVI. Efeito da idade e da indução experimental de diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 sobre os parâmetros ecocardiográficos ao longo do tempo (8 e 16 semanas de vida), comparativamente com a sobrecarga glucídica crónica | 85 |
| Tabela XVII. Parâmetros metabólicos no momento da necrópsia em ratos <i>Wistar Han</i> sujeitos a sobrecarga glucídica crónica (G III) <i>versus</i> ratos DMT1 (G IV)..... | 87 |
| Tabela XVIII. Caracterização da amostra..... | 124 |
| Tabela XIX. Parâmetros metabólicos em diabéticos e não-diabéticos..... | 128 |
| Tabela XX. Parâmetros inflamatórios e de lesão cardiovascular em diabéticos <i>versus</i> controlos | 129 |
| Tabela XXI. Valores de monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) em diabéticos <i>versus</i> controlos..... | 130 |
| Tabela XXII. Ecocardiograma com <i>Doppler</i> espectral e modo-M com cor..... | 132 |
| Tabela XXIII. Ecocardiograma com Imagem <i>Doppler</i> Tecidual (TDI)..... | 134 |
| Tabela XXIV. Análise de <i>strain</i> longitudinal do VE por tecnologia <i>speckle tracking</i> | 135 |
| Tabela XXV. <i>Strain rate</i> longitudinal global do VE em diabéticos <i>versus</i> controlos | 136 |
| Tabela XXVI. <i>Strain rate</i> do VE (plano apical de 4 câmaras) | 137 |
| Tabela XXVII. <i>Strain rate</i> do VE (plano apical de 2 câmaras) | 138 |
| Tabela XXVIII. <i>Strain rate</i> do VE (plano apical de eixo longo com 2 câmaras e aorta)..... | 138 |

| | |
|--|-----|
| Tabela XXIX. <i>Strain rate</i> global (longitudinal e circular)..... | 139 |
| Tabela XXX. Ângulo de torção e torção do VE em controlos e em diabéticos..... | 140 |
| Tabela XXXI. Graus de disfunção diastólica do VE em idosos diabéticos e não-diabéticos | 141 |
| Tabela XXXII. Características clínico-metabólicas dos indivíduos com disfunção diastólica | 144 |
| Tabela XXXIII. Monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) em idosos diabéticos e não-diabéticos com disfunção diastólica..... | 144 |
| Tabela XXXIV. Perfil ecocardiográfico dos indivíduos com disfunção diastólica | 145 |
| Tabela XXXV. Perfil de <i>Doppler</i> tecidual, de <i>strain</i> e de <i>strain rate</i> (por <i>speckle tracking</i>) nos indivíduos com disfunção diastólica | 148 |

Índice

12. Índice

| | |
|---|------------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 3 |
| 1.1 Envelhecimento humano | 3 |
| 1.1.1 Demografia do envelhecimento | 4 |
| 1.1.2 Biologia do envelhecimento..... | 7 |
| 1.2 Envelhecimento e metabolismo glucídico | 9 |
| 1.3 Envelhecimento e função cardiovascular | 14 |
| 1.4 Influência da hiperglicemia na função cardíaca com o passar dos anos | 24 |
| 1.5 Elastases e envelhecimento | 35 |
| 1.6 Modificação da função cardiovascular com o envelhecimento e a taxa plasmática das elastases ... | 37 |
| 1.7 Função cardíaca – métodos de diagnóstico | 41 |
| 1.7.1 Papel da ecocardiografia e sua importância para o estudo da função cardíaca..... | 41 |
| 1.7.2 Ecocardiografia <i>Doppler</i> tecidual e 2D <i>speckle tracking</i> (<i>strain</i> , <i>strain rate</i> e torção)..... | 46 |
| 1.7.3 Marcadores bioquímicos de função cardíaca – peptídeos natriuréticos como biomarcadores de disfunção cardiovascular..... | 51 |
| 2. OBJECTIVOS DO ESTUDO..... | 57 |
| 3. ENSAIO EM MODELO <i>IN VIVO</i> | 61 |
| 3.1 Introdução e fundamentação teórica | 61 |
| 3.2 Material e Métodos | 63 |
| 3.2.1 Animais de Laboratório | 63 |
| 3.2.2 Metodologia | 63 |
| a) Indução de hiperglicemia (associada ou não a diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 ou tipo 2)..... | 64 |
| b) Evolução estado-ponderal, monitorização glicémica e estudo analítico | 65 |
| c) Avaliação ecocardiográfica em Modo M (monodimensional) e Real time ou 2D (bidimensional) | 66 |
| d) Necrópsia | 68 |
| e) Planificação do estudo | 69 |
| f) Análise estatística..... | 70 |
| 3.3 Resultados..... | 71 |
| 3.3.1 Evolução cardiometabólica com a idade – estudo dos animais sem patologia | 71 |
| 3.3.2 Influência da hiperglicemia crónica na estrutura e no comportamento cardíaco ao longo do tempo | 76 |
| a) Sobrecarga glucídica prolongada | 76 |
| b) Indução de diabetes <i>mellitus</i> por destruição de células β | 79 |
| c) Sobrecarga glucídica crónica como modelo de DMT2 <i>versus</i> indução de diabetes por destruição de células β como modelo de DMT1..... | 84 |
| 3.4 Discussão..... | 92 |
| 3.4.1 Considerações gerais | 92 |
| a) Animais sem patologia..... | 94 |
| b) Influência da hiperglicemia crónica na estrutura e no comportamento cardíaco ao longo do tempo | 96 |
| I. Sobrecarga glucídica crónica | 96 |
| II. Indução de diabetes <i>mellitus</i> por destruição de células β | 99 |
| III. Sobrecarga glucídica crónica como modelo de DMT2 <i>versus</i> indução de diabetes <i>mellitus</i> por destruição de células β como modelo de DMT1 | 103 |
| 3.5 Conclusões | 104 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 4. | INVESTIGAÇÃO CLÍNICA..... | 109 |
| 4.1 | Material e métodos..... | 109 |
| 4.1.1 | População | 109 |
| 4.1.2 | Metodologia | 110 |
| a) | Avaliação clínica | 111 |
| b) | Avaliação laboratorial | 112 |
| I. | Grau de controlo glucídico, lipídico, marcadores de lesão vascular e nível sérico de elastase | 112 |
| II. | Monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) | 114 |
| III. | Estrutura e função ventricular esquerda | 114 |
| c) | Tratamento e análise de dados | 123 |
| 4.2 | Resultados | 124 |
| 4.2.1 | Caracterização da amostra | 124 |
| 4.2.2 | Parâmetros bioquímicos | 127 |
| 4.2.3 | Monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) | 130 |
| 4.2.4 | Comportamento cardíaco | 131 |
| a) | Ecocardiograma com <i>Doppler</i> convencional espectral e modo-M com codificação a cor | 131 |
| b) | Ecocardiograma com Imagem <i>Doppler</i> Tecidual (TDI) | 134 |
| c) | Estudo ecocardiográfico por 2D <i>speckle tracking</i> de <i>strain</i> , <i>strain rate</i> e torção do VE | 135 |
| e) | Análise de subgrupos com Disfunção Diastólica (DD) | 142 |
| f) | Correspondência entre clínica e achados laboratoriais (laboratório de patologia clínica e de ecocardiografia) | 150 |
| g) | Tecnologias inovadoras - resultados complementares | 151 |
| h) | Associações encontradas entre os principais parâmetros analisados | 154 |
| 4.3 | Discussão | 160 |
| 4.3.1 | Considerações gerais | 160 |
| 4.3.2 | Perfil demográfico, clínico e metabólico | 161 |
| 4.3.3 | Comportamento Cardíaco | 165 |
| 4.3.4 | Disfunção diastólica | 170 |
| 4.3.5 | Actuais critérios de diagnóstico de insuficiência cardíaca subestimam a realidade na idade avançada? | 173 |
| 4.3.6 | Informação complementar e global – novas tecnologias | 174 |
| 4.3.7 | Comentários sobre correlações e influência da hiperglicemia e da taxa de elastase sérica na função cardiovascular durante o envelhecimento | 182 |
| 4.4 | Conclusões | 186 |
| | COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS NO ANIMAL E NO SER HUMANO | 189 |
| 5. | COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS NO ANIMAL E NO SER HUMANO..... | 191 |
| 6. | CONSIDERAÇÕES FINAIS E SÍNTESE CONCLUSIVA | 197 |
| 7. | RESUMO..... | 203 |
| 8. | SUMMARY | 207 |
| 9. | BIBLIOGRAFIA..... | 211 |
| 10. | ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS | 245 |
| 11. | ÍNDICE DE IMAGENS | 251 |