

## Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes pré-diabéticos e portadores de *diabetes mellitus* tipo 2

*Heart rate variability in pre-diabetic and type 2 diabetes mellitus patients*

*Variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes pre diabéticos y portadores de diabetes mellitus tipo 2*

Antonio da Silva Menezes Junior<sup>1</sup>, Alexsandro Pereira Duarte<sup>2</sup>, Amanda Cristina de Souza Chaves<sup>2</sup>

**Resumo:** O *diabetes mellitus* é um dos principais problemas de saúde pública, responsável por cerca de 5% de todas as mortes a cada ano e com prevalência e morbimortalidade em ascensão no Brasil e no mundo. Níveis glicêmicos acima do normal, mas sem preencher os critérios para *diabetes mellitus*, constituem o pré-diabetes. Estudos demonstram que o *diabetes mellitus* está associado a alterações do sistema nervoso autônomo, constituindo fator fisiopatológico importante no desenvolvimento de comorbidades, como a neuropatia autonômica cardiovascular. Porém, poucos estudos correlacionaram essas alterações com o período pré-diabetes, embora haja indícios de que possam estar presentes já nessa fase. **Objetivos:** Demonstrar, por meio da variabilidade da frequência cardíaca, a existência de correlação entre alterações do sistema nervoso autônomo, em pacientes pré-diabéticos e diabéticos. **Métodos:** Foram estudados 40 pacientes, divididos em quatro grupos: (A) controle; (B) pré-diabéticos; (C) portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 controlados; e (D) portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 não controlados. Os dados obtidos no Holter 24h foram correlacionados com os níveis glicêmicos de jejum e a hemoglobina glicada, além de dados clínicos, como pressão arterial, índice de massa corporal e circunferência abdominal. **Resultados:** Foi encontrada associação significativa ao se comparar o SDNN do grupo controle com pacientes diabéticos controlados ( $p=0,026$ ) e não controlados ( $p=0,022$ ). **Conclusões:** Os resultados encontrados sugerem que os pacientes diabéticos apresentam distúrbios na modulação autonômica cardíaca, conforme descrito na literatura, não sendo encontrada disautonomia cardíaca significativa em pré-diabéticos.

**Descritores:** *Diabetes Mellitus*, Estado Pré-diabético, Sistema Nervoso Autônomo, Frequência Cardíaca, Arritmias Cardíacas

**Abstract: Background:** *Diabetes mellitus (DM)* is a major public health problem, accounting for about 5% of all deaths each year and rising prevalence and morbidity and mortality in Brazil and worldwide. Pre-diabetes is constituted by blood glucose levels over the normal range which do not meet DM criteria. Studies have shown that DM is associated with changes in the autonomic nervous system and is an important pathophysiological factor in the development of comorbidities such as cardiovascular autonomic neuropathy. However, few studies have correlated these changes with pre-diabetes although there are indications that they may be present at this stage. **Objectives:** Demonstrate a correlation between the autonomic nervous system, pre-diabetes and diabetes changes using heart rate variability. **Methods:** We studied 40 patients, divided into four groups: (A) control; (B) pre-diabetics; (C) patients with controlled type 2 diabetes mellitus, (D) patients with uncontrolled type 2 diabetes. Data obtained by the 24-hour Holter were correlated with fasting glucose levels and glycated hemoglobin, in addition to clinical data such as blood pressure, BMI and waist circumference. **Results:** A significant association was observed when the control group SDNN was compared to that of controlled ( $p=0.026$ ) and uncontrolled

1 - Médico e Docente, Doutor em Cardiologia pela USP, Doutor em Educação pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Pós-Doutor em Cardiologia - UBI/Portugal. 2 - Graduando em Medicina, Pesquisador Voluntário da PUC Goiás.

**Correspondência:** Av. 1ª Avenida, 1069 - Q. 88 - Setor Leste Universitário. Goiânia - GO. CEP 74605-020 - Tels.: (62) 3946-1001/3224-5813 - E-mail: a.menezes.junior@uol.com.br

Artigo submetido em 09/2012 e publicado em 03/2013.

( $p=0.022$ ) diabetic patients. **Conclusions:** Based on the results we can suggest that diabetic patients have cardiac autonomic modulation disturbances, as described in the literature and significant cardiac dysautonomia was not observed in pre-diabetics.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Prediabetic State, Arrhythmias, Cardiac, Autonomic Nervous System, Heart Rate

**Resumen: Fundamento:** La diabetes mellitus (DM) es uno de los principales problemas de salud pública, responsable de un 5% de la totalidad de las muertes todos los años y con prevalencia y morbimortalidad en ascensión en Brasil y en el mundo. La pre diabetes comprende niveles glucémicos arriba de lo considerado normal, pero no rellena los criterios para DM. Estudios demuestran que la DM está asociada con alteraciones del sistema nervioso autónomo, constituyéndose en importante factor fisiopatológico para el desarrollo de comorbilidades, como la neuropatía autonómica cardiovascular. Sin embargo, pocos estudios han correlacionado dichas alteraciones con el período pre diabetes, aunque existan indicios de que puedan estar presentes ya en esa fase. **Objetivos:** Demostrar una correlación, por medio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, entre las alteraciones del sistema nervioso autónomo, la pre diabetes y la DM. **Métodos:** Se estudiaron 40 pacientes, divididos en cuatro grupos: (A) control; (B) pre diabéticos; (C) portadores de diabetes mellitus tipo 2 controlados; y (D) portadores de DM tipo 2 no controlados. Los datos obtenidos en el Holter 24h fueron correlacionados con los niveles glucémicos de ayuno y hemoglobina glicada, además de datos clínicos, tales como: presión arterial, IMC y circunferencia abdominal. **Resultados:** Se encontró asociación significativa al compararse el SDNN del grupo control con pacientes diabéticos controlados ( $p=0,026$ ) y no controlados ( $p=0,022$ ). **Conclusiones:** A partir de los resultados encontrados, se puede sugerir, mediante los resultados hasta entonces obtenidos, que los pacientes diabéticos presentan disturbios en la modulación autonómica cardíaca, conforme descrito en la literatura, no encontrándose disautonomía cardíaca significativa en pre diabéticos.

**Descriptor:** Diabetes Mellitus, Estado Pre Diabético, Sistema Nervioso Autónomo, Frecuencia Cardíaca, Arritmias Cardíacas

## Introdução

O *diabetes mellitus* (DM) designa um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que têm em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina, sendo o DM tipo 2 responsável por 90 a 95% dos casos<sup>1-3</sup>. Existe ainda um grupo intermediário de indivíduos que não apresentam critérios para DM, mas exibem níveis glicêmicos acima do considerado normal, sendo conhecidos como pré-diabéticos. São caracterizados por glicemia de jejum alterada, mas inferior aos critérios para DM, ou tolerância à glicose diminuída, ou seja, uma anormalidade na regulação da glicose pós-carga<sup>2-4</sup>.

Atualmente, mais de 346 milhões de pessoas no mundo têm diabetes, doença responsável por cerca de 5% de todas as mortes a cada ano<sup>5,6</sup>, sendo que o Brasil apresenta cerca de 12 milhões de casos da doença<sup>7</sup>. Dados nacionais mostram tendência ascendente da prevalência na população urbana de 30 a 69 anos, passando de 7,6% em 1986-1988 para 12,1% em 2003, enquanto a taxa de mortalidade específica por diabetes elevou-se de 12,8/100.000 óbitos em 1990 para 27,2/100.000 óbitos em 2009<sup>8-10</sup>.

Estudos demonstram que o DM está associado a alterações do sistema nervoso autônomo (SNA) que decorrem da degeneração das fibras dos sistemas simpático e parassimpático<sup>11</sup>. Como o SNA influencia permanentemente diversos sistemas que compõem o organismo humano, alterações em sua função podem ser relacionadas como importante fator fisiopatológico no desenvolvimento de comorbidades, especialmente do sistema cardiovascular<sup>12-14</sup>. Atualmente, está bem estabelecida a forte associação entre diabetes e doenças cardiovasculares (DCV), como a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), uma das complicações de maior repercussão clínica do DM<sup>2,14</sup>.

É possível conhecer o estado de ação autonômica cardíaca ao estudar as variações dos intervalos entre ondas R consecutivas (intervalos RR), relacionadas às influências do SNA sobre o nódo sinusal, constituindo a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). O Holter de 24h é o método mais empregado na prática clínica para este fim<sup>11-15</sup>.

Trabalhos publicados em vários países<sup>16-19</sup> demonstram a existência de correlação entre VFC e DM, mas são poucos os estudos que evidenciam relação entre pré-diabetes e NAC. Contudo, a

*American Diabetes Association* (ADA) sugere que afecções cardiovasculares já podem ser encontradas nesse grupo de pacientes<sup>20</sup>.

## Método

Foram encaminhados ao ambulatório 214 indivíduos, dos quais 50 preencheram os critérios da pesquisa, sendo avaliados 40 indivíduos divididos em quatro grupos: (A) grupo controle de 17 indivíduos saudáveis; (B) oito com diagnóstico de pré-diabetes; (C) oito com *diabetes mellitus* tipo 2 controlado; e (D) sete com *diabetes mellitus* tipo 2 não controlado.

Os pacientes foram selecionados de acordo com os critérios da *American Diabetes Association* (ADA) de 2012:

a) Para pré-diabetes: hemoglobina glicada (A1C) entre 5,7% e 6,4%; glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL;

b) Para diabetes: A1C  $\geq$  6,5%; glicemia de jejum  $\geq$  126 mg/dL.

Foram considerados controlados os pacientes com A1C de até 8% e não controlados com A1C acima desse valor, utilizando como referência dados do *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) e *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).

Os demais critérios de inclusão adotados foram: idade entre 20 e 70 anos, não praticar atividade física regular, não fumar há pelo menos dois anos e não ingerir álcool de forma crônica. Apresentavam excluídos do estudo indivíduos que apresentaram condições capazes de influenciar o equilíbrio do sistema nervoso autônomo, tais como: hipertensão arterial estágio 3, portadores de marcapasso, história de infarto agudo do miocárdio (IAM), dislipidemia grave, hipo ou hipertireoidismo, insuficiência renal, cardíaca ou hepática, doença autoimune, uso de fármacos antidepressivos, neurolépticos, antiarrítmicos, beta-bloqueadores em altas doses e lítio.

Os participantes obtiveram orientação sobre os exames necessários e assinaram duas vias do termo

de consentimento livre e esclarecido (1ª via: paciente, 2ª via: pesquisadores).

Foi aplicado um questionário acerca dos antecedentes clínicos e hábitos de vida do paciente e realizado exame físico direcionado, com aferição da pressão arterial (PA), índice de massa corporal (IMC) e medida da circunferência abdominal (CA), para ratificação dos critérios de inclusão. Em seguida, todos foram encaminhados para a realização de exames: a) o Holter 24h foi realizado com aparelhos DMS-300-9; b) e os exames de glicemia de jejum e hemoglobina glicada foram realizados utilizando-se kits BioSystems® e analisados em equipamento Vitalab Selectra E®.

A análise da VFC, a partir dos dados obtidos no Holter 24h, foi feita por meio do índice do domínio do tempo SDNN (desvio-padrão de todos os intervalos RR normais em um intervalo de tempo), além da porcentagem de atuação do sistema nervoso simpático e parassimpático, utilizando-se o *software* DMS *Cardioscan version* 12.54.

As análises estatísticas foram feitas pelo teste t de Student, com intervalo de confiança de 95%, com o uso do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0. Nenhuma intervenção foi realizada nos pacientes e uma cópia dos resultados dos exames foi entregue ao médico assistente.

O presente estudo foi realizado em conformidade com a declaração de Helsinki e as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Os autores declaram que não houve conflito de interesses e que o presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Resultados

Os resultados apresentados nas Tabelas 1, 2, 3 e 4 evidenciam alterações significativas da modulação autônoma cardíaca, demonstradas pela análise da variável SDNN, quando comparados os pacientes do grupo controle com diabéticos con-

**Tabela 1: Média e desvio-padrão das variáveis morfológicas.**

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Idade (anos)	39,7 $\pm$ 11,6	52,6 $\pm$ 8,9	53,1 $\pm$ 11,4	56,4 $\pm$ 8,8
Sexo (% masculino)	28,7	12,5	37,5	42,8
IMC	24,9 $\pm$ 4	25,9 $\pm$ 5,1	29,9 $\pm$ 4	30,2 $\pm$ 3,8
PAS	128,2 $\pm$ 20,3	126,2 $\pm$ 20	135,7 $\pm$ 17,2	140,7 $\pm$ 22,1
PAD	73,8 $\pm$ 6,9	81,9 $\pm$ 10,7	87,1 $\pm$ 9,5	87,9 $\pm$ 10,7
FC média	75,2 $\pm$ 6,1	81,8 $\pm$ 12,7	82,5 $\pm$ 12,5	80 $\pm$ 8,3

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CA: circunferência abdominal; FC: frequência cardíaca.

trolados ( $p=0,026$ ) e não controlados ( $p=0,022$ ). Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas quando comparados os pacientes controlados com os não controlados e os pré-diabéticos com os demais grupos estudados. Também não foram encontradas diferenças significativas quando os grupos foram comparados utilizando as ferramentas de porcentagem de atuação do sistema nervoso simpático e parassimpático.

Em relação à prevalência de arritmias cardíacas, foi observada maior tendência de sua ocorrência em pacientes diabéticos, especialmente nos não controlados: um dos sete pacientes apresentou 1.277 extrassístoles ventriculares e cinco apresentaram extrassístoles supraventriculares variando entre 12 e 71 batimentos ectópicos.

## Discussão

O DM é considerado um distúrbio metabólico de grande repercussão clínica e grande impacto na saúde pública, sendo uma doença em ascensão e responsável por cerca de 5% das mortes mundiais a cada ano. Suas repercussões incluem lesões de órgãos-alvo e distúrbios metabólicos importantes<sup>1-6</sup>.

A neuropatia diabética é uma das complicações que aparecem com o tempo de evolução crônica do DM, caracterizada pela degeneração pro-

gressiva dos axônios das fibras nervosas. Existem evidências sugerindo que o estresse oxidativo causado pelo aumento da formação de radicais livres também funciona como mecanismo patogênico importante<sup>2,8-10</sup>.

Conforme descrito nos resultados, neste estudo foram encontradas alterações significativas da modulação autonômica cardíaca por meio da análise da variável SDNN quando comparados os pacientes do grupo controle com diabéticos controlados ( $p=0,026$ ) e não controlados ( $p=0,022$ ).

Estudos anteriores já haviam demonstrado correlação entre alterações do sistema nervoso autônomo e o diabetes, com repercussões no sistema cardiovascular<sup>15-20</sup>, porém, de maneira geral, estes trabalhos não separaram os grupos com diabéticos controlados dos não controlados. Apesar desses grupos não terem demonstrado diferença significativa quando comparados entre si, as tendências sugerem que um maior número de pacientes poderá apresentar resultados confirmatórios de que há maior incidência de disautonomias cardíacas em pacientes com DM tipo 2 não controlado.

## Limitações do estudo

Em seu desenvolvimento, o estudo apresentou diversas limitações, sobretudo na seleção dos pacientes. Foram encontradas dificuldades em encontrar médicos dispostos a colaborar no encaminhamento, na seleção e na aceitação dos pacientes encaminhados. De um total de 214, apenas 40 passaram por todas as etapas: encaixaram-se nos critérios, aceitaram participar da pesquisa e realizaram todos os exames necessários. Os critérios de exclusão mais prevalentes foram a hipertensão

**Tabela 2: Média e desvio-padrão das variáveis bioquímicas.**

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
GJ	82,9 ± 9,2	103 ± 6,6	137,3 ± 46,1	237,2 ± 97,1
A1C	5,1 ± 0,2	5,8 ± 0,6	7,0 ± 0,6	9,8 ± 1,0

GJ: glicemia de jejum; A1C: hemoglobina glicada A1C.

**Tabela 3: Média e desvio-padrão das variáveis do Holter de 24 horas.**

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
SDNN - 24h (ms)	145,7 ± 28,2	115,9 ± 39,7	99,4 ± 26,8	89,3 ± 24,7
% Parassimpático	89,0 ± 4,4	92,5 ± 3,0	93,2 ± 2,9	91,2 ± 5,8
% Simpático	11,0 ± 4,4	7,6 ± 3,0	6,8 ± 2,9	8,8 ± 5,8
Relação P/S (:1)	9,5 ± 3,9	14,3 ± 6,4	15,9 ± 6,6	20,8 ± 21,1

**Tabela 4: Comparativo das variáveis do Holter de 24 horas entre os diferentes grupos estudados, adotando um nível de significância de  $p<0,05$ .**

Grupos	SDNN (p)	% Parassimpático (p)	% Simpático (p)	Relação P/S (p)
A x B	0,176	0,325	0,268	0,164
A x C	0,026	0,158	0,125	0,105
A x D	0,022	0,955	1,00	0,287
B x C	0,323	0,658	0,700	0,657
B x D	0,151	0,919	0,883	0,405
C x D	0,355	0,276	0,283	0,488

Relação P/S (P: parassimpático; S: simpático). Os grupos foram comparados pelo teste t de Student pareado.

arterial estágio 3, os distúrbios da tireoide e o uso de antidepressivos.

Devido ao número reduzido de pacientes estudados, é possível que não tenham sido encontradas alterações significativas na maioria das variáveis estudadas. A presente pesquisa foi registrada no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e estender-se-á por mais um ano ou até que se alcance uma amostra significativa, a fim de buscar informações mais consistentes para possibilitar a análise de outras variáveis do Holter, sendo estes resultados considerados preliminares.

## Conclusão

Os resultados encontrados até o momento sugerem que pacientes diabéticos do tipo 2, controlados ou não, apresentam distúrbios na modulação autonômica. Entretanto, não foi encontrada disautonomia cardíaca significativa em pré-diabéticos. Em indivíduos diabéticos do tipo 2 não controlados houve tendência a apresentar arritmias cardíacas, demonstradas por meio da presença de extrassístoles, mais frequentes nesse grupo.

## Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Agradecimentos

Agradecemos a todos que contribuíram para a realização deste trabalho. Aos médicos Fernanda Nogueira Bueno, Isabel Cristina Carvalho Medeiros Franciscantonio, Jued Tuma e Arnaldo Lemes Porto, por terem aceitado colaborar e encaminhado pacientes para participar da pesquisa; à biomédica Tatiana Fialho, por auxiliar na realização dos exames laboratoriais.

## Referências

1. Saad MJA. Classificação do diabetes melito e critérios diagnósticos. In: Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB. *Endocrinologia*. São Paulo: Atheneu; 2007. p.699-703.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2009. p.13-7.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 1):562-9.
4. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner ME, et al. Prevalência de diabetes melito e to-

lerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(6):726-32.

5. WHO. Diabetes - Fact sheet N° 312. World Health Organization; 2011 [acesso 01 maio 2012]; Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.

6. WHO. Quick diabetes facts. Genebra: World Health Organization; 2011 [acesso 17 maio 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/en/>.

7. SBD. São 12 milhões de diabéticos no Brasil. São Paulo; abr. 2012 [acesso 01 de maio 2012]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/sala-de-noticias/2116-sao-12-milhoes-de-diabeticos-no-brasil>

8. Brasil. DATASUS. Taxa de mortalidade específica por diabetes melito. IDB 2010 Brasil; 2010 [acesso 01 maio 2012]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2010/c12.def>

9. Torquato MT, Montenegro Júnior RM, Viana LA, de Souza RA, Lanna CM, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *São Paulo Med J*. 2003;121(6):224-30.

10. Brasil. Ministério da Saúde. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.

11. Cambri LT, Oliveira FRO, Gevaerd MS. Modulação autonômica cardíaca em repouso e controle metabólico em diabéticos tipo 2. *HU Rev*. 2008; 34:115-21.

12. Paschoal MA, Volanti VM, Pires CS, Fernandes FC. Variabilidade da frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. *Rev Bras Fisioter*. 2006;10(4):413-9.

13. Menezes Jr AS, Moreira HG, Daher MTRolim LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):e24-e31.

15. Menezes Junior AS, Queiroz CFM, Carzola FP, Dourado JC, Carvalho WL. Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença de Chagas. *RELAMPA Rev Lat-Am Marcapasso Arritm*. 2000;13(3):139-42.

16. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(10):5896-903.

17. Barry-Bianchi SM, Mechettiuc AE, Nolan RP. Duration of diabetes and heart rate variability. In: Canadian Cardiovascular Congress; 2007;Quebec. Abstracts. Canadian Cardiovascular Society;2007.

18. Kudat H, Akkaya V, Sozen AB, Salman S, Demirel S, Ozcan M, et al. Heart rate variability in diabetes patients. *J Int Med Res*. 2006;34(3):291-6.

19. Markuszewski L, Bissinger A, Rosiak M, Kuberska-Kędzierska M, Rogulski B. Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with diabetes mellitus. *Folia Cardiologica*. 2005;12(Suppl C):318-20.

20. ADA. Prediabetes. American Diabetes Association; 2011 [acesso em 01 maio 2012]; Disponível em: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/prevention/pre-diabetes/>.