

LUIZ CLEMENTE DE SOUZA PEREIRA ROLIM

**HETEROGENEIDADE CLÍNICA
DAS NEUROPATIAS DIABÉTICAS NO
DIABETES MELITO DO TIPO 1 E DO TIPO 2**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

São Paulo

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

LUIZ CLEMENTE DE SOUZA PEREIRA ROLIM

**HETEROGENEIDADE CLÍNICA
DAS NEUROPATIAS DIABÉTICAS NO
DIABETES MELITO DO TIPO 1 E DO TIPO 2**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador:

Prof. Dr. Sérgio Atala Dib

São Paulo

2008

Rolim, Luiz Clemente de Souza Pereira

Heterogeneidade clínica das neuropatias diabéticas no diabetes melito do tipo 1 e do tipo 2 / Luiz Clemente de Souza Pereira Rolim – São Paulo - 2008

xiii, 73f.

Tese (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de pós-graduação em Endocrinologia.

Título em inglês: Clinical heterogeneity of diabetic neuropathies among patients with diabetes mellitus types 1 and 2.

1. Neuropatias diabéticas; 2. Diagnóstico diferencial; 3. Diabetes melito; 4. Neuropatia autonômica cardiovascular.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DISCIPLINA DE ENDOCRINOLOGIA

CHEFE DO DEPARTAMENTO

Prof. Dr. Ângelo Amato Vincenzo de Paola

COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENDOCRINOLOGIA CLÍNICA

Prof. Dr. Sergio Atala Dib

LUIZ CLEMENTE DE SOUZA PEREIRA ROLIM

**HETEROGENEIDADE CLÍNICA
DAS NEUROPATIAS DIABÉTICAS NO
DIABETES MELITO DO TIPO 1 E DO TIPO 2**

PRESIDENTE DA BANCA

Prof. Dr. Sergio Atala Dib

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Orsini Valente

Prof. Dr. Domingos Malerbi

Prof. Dr. Acary Souza Bulle Oliveira

SUPLENTE

Dr. João Eduardo Nunes Salles

Aprovada em: 28 / 11 / 2008

Dedicatória

A meus pais, João Rolim Júnior (in memoriam) e Maria Carolina;

aos meus três irmãos, Renata, João e Ana;

e aos meus seis sobrinhos,

João Lucca,

Maria Júlia,

Clarissa,

Beatriz,

Mirela,

Pietro,

....

Dedico também este trabalho a todos os **pacientes** que,

mesmo sem o saberem,

sofrem de neuropatia diabética,

em especial às **crianças** e aos **adolescentes**.

Agradecimientos

A meus pais e irmãos, pelo exemplo de seriedade profissional, pelo apoio incondicional e pelo legado moral.

Ao Prof. Dr. Sérgio Atala Dib, pelo estímulo constante, pela paciência e compreensão edificantes, pela leal convivência e, principalmente, pelo legado intelectual.

Ao Prof. Dr. Antonio Roberto Chacra, pelo contínuo apoio e entusiasmo com o Ambulatório de Neuropatias.

À Profa. Dra. Ieda T. Verreschi, pelo incentivo e pelos subsídios na abordagem estatística deste projeto.

A todos os docentes da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP-EPM, em especial a Profa. Dra. Marise L. Castro, pela seriedade e pelo exemplo de verdadeiro carinho aos doentes do Ambulatório do Cálcio.

A toda a equipe do Centro de Diabetes da UNIFESP-EPM, em especial à Enfermeira Sra. Célia, nutricionistas, fisioterapeutas e aluno(a)s da graduação.

A todos os colegas da pós-graduação, em especial ao Dr. Marcello G. Vannucci, ao Dr. Marcelo Oliveira, à Dra. Mariana Vilela P. Porciúncula e à Dra. Luciene A. Moraes, pelo entusiasmo e colaboração junto ao nosso Ambulatório de Neuropatias Diabéticas.

A toda a equipe do Ambulatório de Transplantes e Diabetes, em especial ao Dr. João Roberto de Sá e à Dra. Patrícia Monteagudo pela ajuda e pelas interessantes discussões dos casos mais complexos.

Ao Prof. Dr. Rafael Yagüe Ballester e ao Dr. Pedro Paulo de Oliveira Júnior, pelas críticas e sugestões.

Ao Dr. José Luis Alonso, pioneiro da Eletromiografia no Brasil, por ter me entusiasmado a estudar as neuropatias diabéticas.

Às secretárias da pós-graduação, Sra. Amaryllis Salzano e Sra. Yeda Queiroga, pela assistência material e apoio final.

Ao Sr. Davilson, pela assistência gráfica e pelo excelente trabalho de diagramação.

A todos os pacientes do Centro de Diabetes da UNIFESP-EPM, razão última deste trabalho.

Estendo aqui este agradecimento a todos os docentes da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, especialmente aos Professores Wilson Luiz Sanvito, Osmar Monte e Ernani Geraldo Rolim, responsáveis por minha formação clínica.

À CAPES, pelo financiamento deste projeto.

SUMÁRIO

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Lista de abreviações	xi
Resumo	xii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Neuropatias Diabéticas: Conceitos, Histórico e Classificação	2
1.2 Neuropatia Autonômica Cardiovascular (NAC) e Aterosclerose	6
1.3 Neuropatias Diabéticas: Diferenças entre o DM1 e o DM2	8
2 OBJETIVOS	10
3 RESULTADOS	12
<i>ARTIGO 1</i>	
“Coronary Calcification Score Is Higher In Type 2 Diabetic Patients With Cardiovascular Autonomic Neuropathy”	13
<i>ARTIGO 2</i>	
“Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Risk Factors, Clinical Impact and Early Diagnosis”	17
<i>ARTIGO 3</i>	
“Heterogeneidade no Fenótipo Clínico das Neuropatias entre Indivíduos Portadores de Diabetes Melito do Tipo 1 e do Tipo 2”	26
4 COMENTÁRIOS FINAIS	48
5 CONCLUSÕES	53
6 REFERÊNCIAS	56
7 ANEXOS	63
Abstract	

LISTA DE ABREVIações

AAN	American academy of neurology
AAEM	American association of electrodiagnostic medicine
ADA	American diabetes association
DM	Diabetes melito
DM1	Diabetes melito do tipo 1
DM2	Diabetes melito do tipo 2
HbA1c	Hemoglobina glicada
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
IMC	Índice de massa corpórea
MNP	Mononeuropatia
MNPC	Mononeuropatia compressiva
NAC	Neuropatia autonômica cardiovascular
NPD	Neuropatias diabéticas
PDIC	Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica
PNP	Polineuropatia
PNPDC	Polineuropatia diabética dolorosa crônica
PNPI	Polineuropatia diabética indolor com déficit sensorial
PNPS	Polineuropatia diabética somática
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
STC	Síndrome do túnel do carpo
TDDM	Tempo de diagnóstico do diabetes melito
UNIFESP-EPM ...	Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina
vr	Valor de referência
v.	Versus

RESUMO

HETEROGENEIDADE CLÍNICA DAS NEUROPATIAS DIABÉTICAS NO DIABETES MELITO DO TIPO 1 E DO TIPO 2.

ROLIM, LCSP. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 2008.

Introdução: As neuropatias diabéticas (NPD) constituem a complicação mais freqüente do DM e, ao mesmo tempo, estão entre as mais subdiagnosticadas e subtratadas, representando alto ônus para a sociedade em termos de morte prematura, dor crônica, amputações de membros inferiores e internações hospitalares. Embora compreendam vários fenótipos clínicos, a polineuropatia somática (PNPS) é a forma mais prevalente e freqüentemente coexiste com a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). Porém, não se conhece se há alguma diferença nessa relação entre os dois tipos de DM. **Objetivos:** Avaliar e comparar a prevalência e a heterogeneidade das NPD em pacientes com DM1 e DM2, bem como estudar a coexistência de NAC com PNPS em ambos os grupos. **Pacientes e Métodos:** Setenta e quatro pacientes com DM2 e vinte com DM1, critérios da SBD, encaminhados por endocrinologistas ao setor de NPD do Centro de Diabetes da UNIFESP-EPM, foram avaliados em relação à idade, tempo de diagnóstico do DM (TDDM), IMC (kg/m^2), HbA1c (vn: 3,5 a 6,8%) e tipo de NPD [diagnóstico: consenso de San Antonio (ADA/AAN, 1988); classificação: critérios oficiais da ADA, (2005); Neuropatia Autonômica Cardiovascular (NAC): > 2 dos 3 testes preconizados pela ADA (2003) alterados: valsalva, ortostático (30:15) e respiração profunda (E:I); Síndrome do Túnel do Carpo (STC): critérios da ADA (2004)]. **Resultados:** Como esperado, a idade (DM1 X DM2): $32,7 \pm 11,0$ X $56,9 \pm 10,3$ ($p = 0,0001$) e o IMC: $23,6 \pm 3,8$ X $28,4 \pm 5,3$ ($p = 0,0005$) foram menores no grupo DM1. Entretanto, o TDDM clínico foi maior no DM1 do que no DM2: $17,1 \pm 9,7$ X $10,4 \pm 6,8$ anos ($p = 0,003$). O valor da HbA1c foi semelhante nos dois grupos: $9,2 \pm 2,2$ X $8,4 \pm 2,1\%$ ($p = 0,3$). A prevalência de NAC foi maior no DM1 (12/20 ou 60%) do que no DM2 (24/74 ou 32,4%) enquanto que a STC foi semelhante em ambos os grupos: 20% X 23%; respectivamente. No DM1 houve 6 vezes mais casos de PNP indolor com déficit (50% X 8,1%) e quase 2 vezes mais casos de NAC coexistindo com PNPS (62,5% X 33,3%). A heterogeneidade do fenótipo clínico foi menor no DM1 do que no DM2 e houve semelhanças entre os dois grupos em relação às prevalências de formas mistas de NPD (25% X 24,3%),

de PNPS (80% X 68,9%) e de radiculoneuropatia toracolombar (5% X 4,1%) que, por sua vez, coexistiu com NAC em todos os casos. Na análise de regressão logística, a HbA1c permaneceu como a única variável independente capaz de prever PNPS em ambos os grupos. Enquanto PNPDC e TDDM permaneceram como variáveis independentes e significantes para prever NAC no grupo DM1 ($p = 0,003$ e $p = 0,03$; respectivamente), somente HbA1c permaneceu significativa para prever NAC no grupo DM2. Ao contrário, somente NAC permaneceu como preditora de PNPDC no DM1 enquanto que no DM2 permaneceram como preditores idade e HbA1c, mostrando uma relação recíproca entre NAC e PNPDC somente no grupo DM1. **Conclusões:** **1.** Os fenótipos das NPD apresentam distribuição heterogênea em ambos os tipos de DM; **2.** A idade e o TDDM podem influenciar diferentemente no fenótipo das NPD dependendo do tipo de DM. Entretanto, a hiperglicemia crônica persiste como fator significativo e independente no fenótipo mais prevalente (PNPS) em ambos os grupos; **3.** NAC coexiste com a PNPS e está relacionada ao TDDM no DM1. Por outro lado, no DM2, NAC está mais dissociada da PNPS e sob maior influência da hiperglicemia crônica; **4.** No grupo DM1, há uma relação entre PNPDC e NAC, sugerindo que a disfunção autonômica poderia ter um papel na dor neuropática de pacientes com DM1 de longa evolução.

INTRODUÇÃO

“Muita gente fica à espera das respostas corretas. Mas o que interessa são as perguntas...”

*A. Conan Doyle
(1859-1930)*

1 INTRODUÇÃO

1.1 Neuropatias Diabéticas: Conceitos, Histórico e Classificação

As neuropatias diabéticas (NPD) podem ser definidas como um grupo heterogêneo de disfunções do sistema nervoso periférico, atribuíveis unicamente ao diabetes melito (DM) e que podem afetar virtualmente todas as fibras nervosas do corpo humano, isto é, neurônios sensitivos, autonômicos e motores. As NPD constituem a complicação crônica mais freqüente do DM e a primeira causa de amputação não traumática de membros inferiores no mundo ocidental, embora muitos casos permaneçam subdiagnosticados por falta de um exame físico sistemático e pelo fato da maioria dos pacientes (em torno de 75%) serem assintomáticos inicialmente (1,2).

As NPD compreendem várias síndromes clínicas distintas, com distribuições anatômicas, evoluções e mecanismos etiopatogênicos diferentes, embora as formas mais comuns sejam a neuropatia autonômica diabética e a polineuropatia somática. A prevalência desta última situa-se em torno de 53% dos indivíduos diabéticos, podendo chegar a 100% dependendo da acurácia do método utilizado para seu diagnóstico (1-3). No presente estudo, o termo **polineuropatia somática (PNPS)**, caracterizado pela degeneração distal retrógrada e simétrica dos nervos sensitivos e ou motores, é utilizado como sinônimo de **neuropatia periférica sensitivo-motora distal**.

A maioria dos diabéticos com polineuropatia somática apresenta também algum grau de disfunção autonômica. Aqueles pacientes com predominância dos sinais e sintomas autonômicos são classificados como portadores de **neuropatia autonômica diabética (NAD)**. A **neuropatia autonômica cardiovascular (NAC)** ocorre quando *há lesão das fibras autonômicas periféricas (simpático e*

parassimpático) relacionadas ao sistema cardiovascular (SCV), resultando em distúrbios na sua regulação neuro-humoral (4).

Por ser doença heterogênea e polimórfica, é importante que o tipo específico de neuropatia diabética seja identificado corretamente de tal forma que o tratamento possa ser otimizado e o seu prognóstico conhecido, pois estes podem variar substancialmente de acordo com o tipo de síndrome neuropática. Para tanto, requer-se um diagnóstico diferencial preciso com as outras causas de neuropatia (hipotireoidismo, alcoolismo, neoplasias, mielopatias, heredopolineuropatias, insuficiência renal, drogas neurotóxicas) e também entre os diferentes fenótipos clínicos de neuropatias que acometem o indivíduo com diabetes melito.

Embora o médico militar britânico John Rollo tenha observado que diabéticos apresentam uma predisposição característica para doenças nos nervos em 1798 (5), foi somente em 1864 que Marchal de Calvi (6) reconhece formalmente neuropatia como uma conseqüência e não como uma causa do DM. A partir daí, são delineados os aspectos clínicos mais significantes das NPD como o envolvimento dos nervos cranianos em 1866 (7), a perda dos reflexos tendinosos em 1884 (8) e a ocorrência de dor e hiperestesia espontâneas, especialmente à noite, em 1885 (9).

Em 1887, com o reconhecimento da natureza polimórfica das NPD, surgem as primeiras tentativas de classificação e Leyden (10) descreve três variedades de “neurites”:

1. Hiperestésica (dolorosa);
2. Paralítica (motora);
3. Atáxica.

Três anos mais tarde, Auché (11) revisa 11 pacientes com NPD sintomáticas e já relata a maioria dos subtipos clínicos de NPD que hoje conhecemos.

A heterogeneidade fenotípica das NPD, portanto, é conhecida há cento e vinte anos. Porém, ainda há controvérsias na literatura em relação a importantes questões dentre as quais destacamos:

1. Se há diferenças no fenótipo clínico das NPD entre os dois tipos principais de DM: tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2) (12);
2. Se a coexistência de diferentes fenótipos clínicos de neuropatias em um mesmo indivíduo com diabetes melito reflete mera casualidade ou se poderia haver uma associação fisiopatológica entre as NPD. Por exemplo, a síndrome do túnel do carpo (STC), uma mononeuropatia compressiva pelo menos 3 vezes mais prevalente em indivíduos com diabetes melito do que na população geral, poderia ser uma complicação da evolução da PNP diabética clássica;
3. Sabe-se que neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) frequentemente coexiste com doença arterial coronária (DAC) subclínica em diabéticos, porém não se conhece se tal relação é casual ou se existe alguma correlação entre ambas.

Apesar dos diferentes mecanismos etiopatogênicos no DM1 e no DM2, a hiperglicemia crônica (comum a ambos) é que desempenha papel crucial na progressão da PNP diabética. Conseqüentemente, para avaliarem-se as

diferenças reais entre o DM1 e o DM2 em relação às NPD, é importante que ambos os grupos apresentem controle glicêmico crônico semelhante.

A classificação das NPD utilizada no estudo atual foi baseada em duas classificações anteriores de PK Thomas: de 1973 (13) e de 2005 (1), porém com duas modificações:

A. Subdividimos a PNP sensitivo-motora diabética (Somática ou PNPS) em **dolorosa crônica e indolor com perda sensorial parcial ou completa** conforme os critérios da revisão técnica da ADA em 2004 (14). Não utilizamos a divisão em PNP de fibras finas (amielínicas ou Fibras C) e grossas (mielínicas ou Fibras A) pelo fato da grande maioria dos indivíduos com diabetes melito e PNP apresentar comprometimento de ambos os tipos de fibras (15).;

B. Dividimos as mononeuropatias em três subtipos: **mononeurites agudas** (infarto agudo de um nervo), **mononeuropatias compressivas** (compressão mecânica) e **mononeuropatia multiplex** (acúmulo de várias mononeuropatias), devido não só às diferenças em relação aos mecanismos fisiopatológicos e ao prognóstico, mas também pelas diferentes apresentações clínicas de cada uma destas.

CLASSIFICAÇÃO DAS NEUROPATIAS DIABÉTICAS (Modificado de Thomas, PK):**A. NEUROPATIA HIPERGLICÊMICA E NP DO PRÉ-DIABETES****B. SIMÉTRICAS ou DIFUSAS (POLINEUROPATIAS - PNP)****B.1 Sensitivo-motora crônica (Somática ou PNPS)****B.1.1 PNP Dolorosa Crônica****B.1.2 PNP Indolor com perda sensorial (completa ou parcial)****B.2 PNP Dolorosa Aguda****B.2.1 Caquexia Diabética****B.2.2 PNP do Controle Glicêmico Rápido (Insulínica)****B.3 PNP Autonômica****B.3.1 Neuropatia Autonômica Cardiovascular (NAC)****B.4 PNP Hipoglicêmica****B.5 PNP Motora Aguda (pós-cetoacidose)****C. ASSIMÉTRICAS (FOCAIS E MULTIFOCAIS)****C.1 Mononeuropatias****C.1.1 Agudas (Mononeurites): Craniana; Fibular****C.1.2 Compressivas: ST Carpo; ST Tarso, ST Cubital, Meralgia****C.1.3 Mononeuropatia Multiplex****C.2 Radiculoplexoneuropatia Lombossacral (Amiotrofia diabética)****C.3 Radiculoplexoneuropatia Cervical (Neuralgia amiotrófica)****C.4 Radiculoneuropatia Toracolombar (Radiculopatia troncular)****C.5 Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC)****D. FORMAS MISTAS (ASSOCIAÇÃO DE PNP COM NP FOCAL).****1.2 Neuropatia Autonômica Cardiovascular (NAC) e Aterosclerose**

Em recente revisão (4), ressaltamos que a NAC constitui uma das complicações de maior repercussão clínica do DM e, ao mesmo tempo, está entre as menos diagnosticadas. Não menos importante é o fato de que NAC está associada a uma mortalidade por evento cardiovascular (ECV) duas a três vezes

maior e a uma mortalidade total de até cinco vezes maior em relação aos diabéticos não portadores de disautonomia, conforme demonstrou recente metanálise (16).

As doenças cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, miocardiopatias, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e insuficiência coronariana) são líderes de mortalidade na população diabética respondendo por 70% dos óbitos e a aterosclerose representa o elo comum de muitas dessas doenças (17,18). A **aterosclerose** é uma doença inflamatória que se caracteriza pelo acúmulo de LDLs oxidadas, resposta inflamatória, imunológica e proliferativa local e redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) na parede arterial (17). Sabe-se que a aterosclerose é precedida e mantida pela chamada disfunção endotelial que, por sua vez, constitui o denominador comum entre todos os fatores de risco para aterosclerose (hipercolesterolemia, tabagismo, obesidade, diabetes, envelhecimento e diminuição dos níveis de HDL-colesterol) (19).

Estudos de autópsia em seres humanos mostram que a calcificação arterial coronariana (CAC) é um excelente marcador da presença de placa aterosclerótica (20). CAC pode ser quantificada de forma não invasiva e com boa acurácia através de tomografia computadorizada por feixe de elétrons (TCFE) (21), um método ultra-rápido que detecta aterosclerose subclínica. A presença e a extensão da CAC estão aumentadas nos diabéticos do tipo 2 em relação aos não diabéticos, independente dos fatores de risco tradicionais (22). Embora já se tenha estabelecido uma associação entre disfunção autonômica e CAC aumentada em diabéticos adultos jovens do tipo 1 (23), ainda não se descreveu tal relação no DM2.

1.3 Neuropatias Diabéticas: Diferenças entre o DM1 e o DM2

Enquanto o DM1A é considerado uma doença auto-imune contra as células betas pancreáticas que leva a uma deficiência significativa na secreção de insulina desde o seu início, o DM2 caracteriza-se por graus variáveis de resistência e deficiência insulínicas, com uma deficiência grave de insulina ocorrendo, em geral, mais tardiamente em sua história natural. Essa deficiência de insulina e a redução paralela da secreção de peptídeo C que ocorrem no DM1 e nos casos avançados do DM2, desempenham papel importante na fisiopatologia das complicações crônicas (incluindo a neuropatia) do DM através de mecanismos tais como: distúrbios em genes reguladores, deterioração de fatores neurotróficos e interações anômalas de proteínas (12). Pode-se esperar, portanto, que ocorram diferenças consideráveis entre os dois principais tipos de DM em termos de apresentação clínica, gravidade e evolução das neuropatias diabéticas.

Estudos populacionais e prospectivos, entretanto, demonstram modestas diferenças entre os dois tipos de DM nesse sentido. Assim, o estudo mais abrangente publicado até hoje foi o *Rochester Diabetic Neuropathy Study* (24) que avaliou a prevalência e a incidência de NPD em 380 diabéticos (278 com DM2 e 102 com DM1) residentes na cidade de Rochester, MN, USA e encontrou diferenças apenas em relação à gravidade das NPD: a prevalência de polineuropatia (PNP) grave (caracterizada por incapacidade de andar sobre os calcanhares) foi maior no DM1 (6%) do que no DM2 (1%). A distribuição de freqüência por tipo de neuropatia foi similar no DM1 e DM2, inclusive a proporção de casos de PNP sintomática (15% vs 13%, respectivamente) e de casos de STC (33% vs 35%, respectivamente).

Uma questão bastante atual é a relação entre polineuropatia diabética somática (PNPS) e neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), pois há estudos mostrando que a maior parte dos pacientes com PNPS apresenta algum grau de disfunção autonômica (25). Porém, não se conhece se há alguma diferença nessa relação entre os dois tipos principais de DM.

OBJETIVOS

*“A disposição de buscar a verdade é
mais segura do que aquela
que presume conhecidas as
coisas desconhecidas.”*

*S. Tomás de Aquino
(1224-1274)*

2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho foram:

1. Verificar a relação entre neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) e calcificação arterial coronariana (CAC) em pacientes com DM2 de longa duração e assintomáticos para doença arterial coronariana (DAC) (**Artigo 1**).
2. Revisar a literatura e discutir os fatores de risco, o impacto clínico e a importância do diagnóstico precoce da neuropatia autonômica cardiovascular diabética (**Artigo 2**).
3. Estudar a prevalência e a heterogeneidade dos diferentes subtipos clínicos de neuropatias diabéticas (NPD) entre indivíduos portadores de diabetes melito dos tipos 1 e 2, bem como avaliar e comparar a coexistência de PNPS e NAC entre os dois grupos de pacientes (**Artigo 3**).

RESULTADOS

*“Busquemos com o afã de encontrar
e encontremos com o desejo de
buscar ainda mais.”*

*Agostinho de Hipona
(354-430)*

3 RESULTADOS

Artigo 1

LETTER TO THE EDITOR

- Luiz Clemente de Souza Pereira Rolim
- Paulo Henrique Rezende
- João Roberto Sá
- Fabio Nasri
- Romeu Meneghella
- Antonio Roberto Chacra
- Sérgio Atala Dib

Coronary calcification score is higher in type 2 diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy

Diabetes Center, Department of Internal Medicine, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, Brazil

An association between cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) and mortality among individuals with diabetes is known.^{1,2} However, the pathophysiology of this association is still under discussion. Silent myocardial ischemia is common in diabetics with CAN. Both parasympathetic and sympathetic pathways may be involved.³ There are data suggesting that the extent of coronary artery calcification and the development of ischemic heart disease seem to be closely related to diabetic complications.⁴ The present study was aimed at investigating the degree of coronary artery calcification in type 2 diabetes mellitus individuals (T2DMs) with CAN (WCAN; n = 9) and without CAN (WOCAN; n = 9).

A pilot study was conducted on 18 T2DMs, using the following inclusion criteria: diabetes diagnosed more than 10 years earlier (TDDM), normal resting electrocardiogram, non-smoking and being asymptomatic for coronary artery disease. The exclusion criteria were drug use for hyperlipidemia, glomerular filtration rate lower than 50 ml/min, congestive heart failure and history of stroke. Informed written consent was obtained from all patients and the Ethics Board of Universidade Federal de São Paulo had previously approved the protocol.

Fasting serum C-peptide (normal value: 0.36-3.4 ng/ml), HbA1c (A1c Hemoglobin; normal value: 3.4-6.8%), lipids and urinary albumin/creatinine ratio were measured by standard laboratory tests. Arterial hypertension and electrocardiogram (EKG) (Marquette MAC500) were also evaluated. Electron beam computed tomography imaging was performed using an ultrafast scanner (C-150 Imatron) and the coronary calcium score (CaS) was calculated using Agatston's method.⁵ The CAN diagnosis was based on two or more abnormal cardiovascular autonomic tests on two different occasions. These tests were, firstly, the heart rate variability (HRV) at six deep breaths per minute (mean); secondly the 30:15 ratio appraised for the relationship between the longest RR interval of EKG around the thirtieth beat and the shortest interval around the fifteenth beat after the patient was standing; and finally, the orthostatic hypotension that was present when systolic blood pressure decreased by at least 20 mmHg in the third minute of standing.

The differences between WCAN and WOCAN were analyzed using the Mann-Whitney or Student t test. The significance level chosen was 0.05 for all statistical tests.

The two groups did not differ in relation to: sex (males: 44.4% versus 55.5%), age (54.7 ± 5.5 versus 59.2 ± 3.9 years), TDDM (14.4 ± 4.0 versus 13.7 ± 2.9 years), body mass index (28.2 ± 2.9 versus 27.6 ± 4.0 kg/m²), hypertension (88.9% versus 100%), albuminuria (55.6% versus 55.6%), high-density lipoprotein (1.36 ± 0.35 versus 1.06 ± 0.29 mmol/l), low-density lipoprotein (3.30 ± 0.81 versus 3.36 ± 1.14 mmol/l), triglyceride (1.65 ± 0.83 versus 2.11 ± 0.48 mmol/l), basal C-peptide (0.59 ± 0.33 versus 0.74 ± 0.73 nmol/l) and HbA1c (9.0 ± 1.3 versus 8.2 ± 1.5%). However, the coronary CaS in WCAN (565.0; 225.9 - 805.5) was significantly higher (p = 0.01) than in WOCAN (74.5; 6.6 - 221.8).

Therefore, despite the small number of individuals in this pilot study, the results suggest that even in T2DMs with similar clinical and metabolic characteristics, coronary calcification is more prevalent when CAN is present. Some points regarding this association had been shown in other studies.^{6,7} However, greater numbers of subjects and long-term follow-up would help in determining the true association between CaS and CAN and its value in predicting coronary heart disease events in Type 2 diabetes.

AUTHOR INFORMATION

Luiz Clemente de Souza Pereira Rolim, MD. Diabetes Center, Department of Internal Medicine, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, Brazil.

Paulo Henrique Rezende, MD. Diabetes Center, Department of Internal Medicine, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, Brazil.

João Roberto Sá, MD, PhD. Diabetes Center, Department of Internal Medicine, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, Brazil.

Fabio Nasri, MD, MSc. Check-up Unit, Albert Einstein Hospital, São Paulo, Brazil.

Romeu Meneghella, MD, PhD. Department of Radiology, Albert Einstein Hospital, São Paulo, Brazil.

Antonio Roberto Chacra, MD, PhD. Diabetes Center, Department of Internal Medicine, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, Brazil.

Sérgio Atala Dib, MD, PhD. Diabetes Center, Department of Internal Medicine, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, Brazil.

Address for correspondence:
Luiz Clemente de Souza Pereira Rolim and Sergio Atala Dib
Rua Botucatu, 740 - 2º andar
Caixa Postal no 20.266
São Paulo [SP] - Brasil - CEP 04034-970
Tel. (+55 11) 5576-4229
Fax. (+55 11) 5579-6636
E-mail: rolim777@gmail.com

Copyright © 2007, Associação Paulista de Medicina

REFERENCES

1. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1895-901.
2. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
3. Baxter CG, Boon NA, Walker JD; DIAD study. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2005;28(3):756-7.
4. Yoshida M, Takamatsu J, Yoshida S, et al. Scores of coronary calcification determined by electron beam computed tomography are closely related to the extent of diabetes-specific complications. *Horm Metab Res*. 1999;31(10):558-63.
5. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.
6. Colhoun HM, Francis DP, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification: a study in type 1 diabetic patients and the general population. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1108-14.
7. Airaksinen KE. Silent coronary artery disease in diabetes—a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia*. 2001;44(2):259-66.

Sources of funding: None

Conflict of interest: None

Date of first submission: October 17, 2006

Last received: February 28, 2007

Accepted: February 28, 2007

Anexos do artigo 1**Tabela 1:** Características clínicas dos indivíduos diabéticos do tipo 2 com e sem Neuropatia Autonômica Cardiovascular (n=18).

	Com NAC (n=9)	Sem NAC (n=9)	p
Idade (anos)	54,7 ± 5,5	59,2 ± 3,9	ns
Sexo masculino (%)	44,4	55,6	ns
IMC (Kg/m²)	28,2 ± 2,9	27,6 ± 4,0	ns
TDD (anos)	14,4 ± 4,0	13,7 ± 2,9	ns
Incidência hipertensão (%)	88,9	100	ns
Incidência de albuminúria %	55,6	55,6	ns

NAC: neuropatia autonômica cardiovascular; IMC: Índice de Massa Corporal;

TDD: tempo de diagnóstico do diabetes; ns: não significante ($p < 0,05$);

Tabela 2: Parâmetros bioquímicos em indivíduos diabéticos do tipo 2 com e sem Neuropatia Autonômica Cardiovascular.

	Com NAC (n=9)	Sem NAC (n=9)	p
CaE (mediana)	565,0 (22,5-805,5)	74,5 (6,52-221,8)	0,01
HDL (mg/dL)	52,8 ± 13,3	41,1 ± 11,2	0,07
TG (mg/dL)	146,2 ± 73,7	186,4 ± 42,8	ns
LDL (mg/dL)	127,9 ± 31,2	130,2 ± 44,3	ns
HbA1c (%)	9,0 ± 1,3	8,2 ± 1,5	ns
Pep C (pós-glucagon)	0,83 ± 0,58	1,27 ± 1,48	ns
Pep C (basal)	0,59 ± 0,33	0,74 ± 0,73	ns

NAC: neuropatia autonômica cardiovascular; CaE: Escore Total de Cálcio; HbA1c: Hemoglobina Glicada; Pep C: Peptídeo C; TG: triglicérides; ns: não significante ($p < 0,05$).

Artigo 2

Clinical Update



Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Risk Factors, Clinical Impact and Early Diagnosis

Luiz Clemente de Souza Pereira Rolim, João Roberto de Sá, Antonio Roberto Chacra, Sérgio Atala Dib
Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP - Brazil

Summary

Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is one of the most clinically significant complications of diabetes mellitus (DM), but one of the least frequently diagnosed. In this review, we discuss the major risk factors for the development and progression of CAN in patients with DM, the natural history of autonomic neuropathy and its impact on cardiovascular disease in DM, as well as the tests for the early diagnosis and staging of CAN in the clinical practice. The bibliographic research was based on two databases: Medline and Tripdatabase, with the following descriptors: *diabetic cardiovascular autonomic neuropathy* and *cardiovascular autonomic neuropathy and diabetes*. We selected English and German articles, written between 1998 and 2007. In its initial stages (early and intermediate), CAN may be diagnosed and reversed. However, in advanced cases (severe stage), the only treatment that remains is a symptomatic one. CAN is associated with higher cardiovascular morbidity and mortality rates and poor quality of life in diabetic individuals.

Introduction

Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) occurs when peripheral autonomic fibers (sympathetic and parasympathetic) of the cardiovascular system (CVS), are affected, thus resulting in neurohumoral regulation disturbances. The sympathetic-vagal balance (both tonic and phasic) modulates the function of three of the main CVS structures: the sinus node (heart rate), the ventricles (end-systolic and end-diastolic volumes) and the blood vessels, including microcirculation (total peripheral resistance).

The autonomic nervous system (ANS), thus, plays a key role in the modulation of the CVS dynamics by means of an interaction between the sympathetic and vagal tonus which, in physiologic conditions, act in a negative feedback manner. In other words, the activation of the former is followed by the inhibition of the latter. In clinical practice,

Key words

Diabetes mellitus, cardiovascular diseases, autonomic nervous system, risk factors, mortality, heart rate variability.

Mailing address: Luiz Clemente de Souza Pereira Rolim •
Rua Borges Lagoa, 1065/110 - Vila Clementino - 04038-032 - São Paulo, SP - Brazil
E-mail: rolim777@gmail.com
Manuscript received August 21, 2007; revised manuscript received October 23, 2007; accepted November 6, 2007.

this modulation is usually assessed by the well-known study of heart rate variability (HRV), which means an analysis of spontaneous and induced fluctuations that occur in HR (or in the electrocardiographic RR interval) as a result of ANS sympathetic and parasympathetic activities on sinus node automaticity.

Most patients with diabetic polyneuropathy (PNP) show some degree of autonomic dysfunction. Patients with predominant autonomic signs and symptoms are considered as having diabetic autonomic neuropathy (DAN). Although this may affect any organ system, it usually starts in the skin neurovascular system (foot microcirculation) and in the cardiovascular system (CAN). Furthermore, it affects the gastrointestinal system (gastroparesis, constipation and diarrhea) and genitourinary system (urinary incontinence, neurogenic bladder and erectile dysfunction).

CAN is one of the major complications of DM since its presence is associated with worsening prognosis and patient's poorer life quality. The following clinical manifestations are associated with CAN: resting tachycardia, severe orthostatic hypotension (OH), syncope, exercise intolerance (due to chronotropic and inotropic response block), perioperative instability, asymptomatic myocardial ischemia and infarction, left ventricular (LV) diastolic and systolic dysfunction, and increased risk of renal diseases, chronic renal failure (CRF), stroke, and sudden cardiac death (SCD).

Despite the potential negative impact on the quality of life of patients with CAN, this disease falls among the least understood and least frequently diagnosed complications of individuals with DM. This type of neuropathy can usually be found in approximately 25% of the patients with type-1 diabetes mellitus (DM1) and in 34% of those with type-2 diabetes mellitus (DM2). The prevalence of CAN progressively increases in a direct proportion to age, duration of DM and poor glycemic control¹.

CAN may be subdivided into *subclinical* (in which functional and reversible alterations are predominant) and *clinical* (when structural neuronal alterations are already present): the first one is only diagnosed by tests and may occur as soon as the diagnosis of certain types of DM are diagnosed, or in the first years of the disease; the second form, as the name suggests, is symptomatic and occurs in more advanced stages².

Autonomic fibers are compromised in the several clinical subtypes of diabetic neuropathies. The most common type (classical PNP: symmetric, distal, and predominantly sensitive), shows a strong correlation between the progressive lesion of both somatic and autonomic fibers, i.e., nowadays we know that 50% of the diabetic patients with PNP have asymptomatic

CAN, whereas 100% of those with symptomatic CAN present classical PNP^{3,4}.

This review is aimed at finding and discussing the best evidence available in the recent literature (from 1998 to 2007) in order to clarify three key questions:

1) Which are the major risk factors (RF) for the development and progression of CAN in individuals with DM? Is there any difference between CAN of DM1 and that of DM2?

2) What is CAN natural history and its clinical impact on DM or, in practical terms, what is the significance of this diagnosis for both physician and diabetic patient?

3) How should an early diagnosis and staging be made in the clinical practice, and which are currently the best tests in terms of specificity, sensitivity and reproducibility?

For this purpose, the following strategy was used: bibliographic survey in two databases (Medline and Tripdatabase) with the descriptors *diabetic cardiovascular autonomic neuropathy* and *cardiovascular autonomic neuropathy and diabetes*. We selected articles written in English and German from 1998 to 2007 (a total of 106 references). Nevertheless, articles published before 1998 were also included, provided they were relevant or had been frequently cited (19 references).

Risk factors for CAN development and progression in patients with diabetes mellitus. Differences between CAN in DM1 and in DM2

The risk of developing autonomic dysfunction in DM depends on several factors. However, two of them are well established in the literature and are common to both DM1 and DM2: Duration of disease and the degree of glycemic control^{2,5-7}. In both DM types, poor blood glucose control (chronic hyperglycemia) plays an important role both in the initial pathophysiology (oxidative stress, microcirculation dysfunction due to nitric oxide loss and Schwann cell lesion due to accumulation of free radicals) as well as in its progression (axonal degeneration and neuronal apoptosis)⁸⁻¹⁰. Although diabetic neuropathies are classified among DM microangiopathic complications, the pathophysiological mechanism is multifactorial, and there is enough evidence that small-fiber PNP and even CAN may precede DM (PNP related to glucose intolerance or prediabetes)¹⁹. Although it falls outside the scope of this review, the final common pathway of the different mechanisms already described to explain the pathophysiology of PNP seems to be oxidative and nitrate stress^{4,9}.

The presence of CAN, however, is not only associated with the duration and degree of hyperglycemia. In the past years, several studies^{6,11-15} consistently showed that cardiovascular risk factors (CVRF), such as systolic blood pressure (SBP), body mass index (BMI), triglycerides, and smoking, play an important role in the development of CAN. It is noteworthy that these factors share at least two points in common: they are potentially modifiable and are associated with insulin resistance, once again suggesting that CAN may arise with a metabolic syndrome.

Even more important, however, were the results of the Steno 2 study, in which the intensified multifactorial intervention (hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia and microalbuminuria) in patients with DM2 reduced the risk of CAN progression by 68%^{13,14}. The role of intensive control (three doses of NPH insulin) in preventing and slowing the progression of CAN in patients with DM1 is also well-known: in the classical DCCT study, its prevalence was reduced by 53%¹⁶.

Regarding the differences between CAN in DM1 and in DM2, it is worth pointing out that both signs and symptoms appear later in DM1 than in DM2, i.e., the great majority of DM1 patients with CAN remain totally asymptomatic for years and, when the symptoms appear, CAN is usually in advanced and irreversible stages¹⁷.

CAN seems to be more prevalent in DM2 patients, appearing earlier and causing higher mortality rates^{8,18}. This is likely due to the longer duration of the metabolic abnormalities (dysglycemia), which occur even prior to the diagnosis of DM2, in the prediabetes and metabolic syndrome stages^{19,20}. These differences suggest that the natural history of CAN presents different progression routes in DM1 and in DM2, and moreover, that pathophysiological mechanisms also seem to be different. During the past decade, several studies demonstrated that anti-sympathetic ganglion, anti-vagus nerve or anti-myelin-associated-glycoprotein autoantibodies occur in a significant proportion of patients with DM1, and many of them presented severe CAN²¹.

Also worthy of attention is the fact that CAN symptoms are inexplicably uncommon and, when present, they oscillate and do not always progress, as is the case with OH. As a matter of fact, the great majority of diabetic patients with CAN are currently known to remain asymptomatic for decades, and less than 1% develops symptomatic OH^{1,2}. Since clinical history and physical examination are ineffective for its early detection, it is of crucial importance to perform quantitative tests in order to diagnose CAN in its initial and still reversible stages²².

In the past two decades, there was a great advance in our knowledge of RF for CAN initiation and progression, thanks to the development of more sensitive and specific methods for its diagnosis. It is the case of the HRV study, which allows a non-invasive, selective and longitudinal assessment of autonomic function by mathematically analyzing the magnitude of HR variations²³.

In DM2, the following RF are associated with a reduced HRV: age, obesity, hyperinsulinemia, DM duration, hypertension, retinopathy, PNP and smoking^{1,2,24,25}. In DM1, the factors that increase the risk of developing CAN are: HbA1c, SBP, age, retinopathy, albuminuria, PNP, hypertriglyceridaemia, dyslipidemia, gender (female), and time of exposure to hyperglycemia^{6,11,26-28}.

Current data that differentiate CAN in DM1 and in DM2 in terms of risk factors and natural history are summarized in Table 1. We can conclude that, in relation to RF, there are modest differences between CAN in DM1 and in DM2 and, regarding its natural history, CAN seem to progress more rapidly in DM2 than in DM1.

Rolim et al
Diabetic cardiovascular dysautonomia

Clinical Update

Table 1 - CAN in DM1 and DM2: differences in relation to risk factors and natural history

Risk factors	Type-I DM	Type-II DM
Age	+	+
Gender (female)	+	-
Obesity	-	+
Hyperinsulinemia	na	+
Duration of DM	++	++
Smoking	+	+
HbA1c	++	++
Hypertension	++	+
Retinopathy	++	+
Hypertriglyceridemia	+	+
Classical PNP	++	++
Microalbuminuria	++	++
Dyslipidemia (> LDL and < HDL)	+	(+)
Natural history		
Prevalence at diagnosis of DM	7.7%	5%
Prevalence after 10 years	38%	65%
Prevalence (random)	25%	34%

Strong association: ++; moderate: +; not found: -; controversial: (+); na: not applicable; inverse association: 1/+.

Natural history of cardiovascular autonomic neuropathy and its impact on diabetes mellitus cardiovascular disease

Although the natural history of CAN in DM remains partially obscure, great advances, regarding its prognosis, have been achieved in the past decade. Despite difficulties such as the lack of standardization and of a single methodology in the diagnosis among the different epidemiological studies, the prevalence of CAN is known to range from 7.7% in patients with newly diagnosed DM1 (although this can be related to transient hemodynamic changes) to 90% in DM1 patients eligible for pancreas transplantation².

A Finnish study²⁹ followed patients with DM2 for ten years and found that the prevalence of CAN, as assessed by HRV, increased from 5% to 65%, whereas in the control group (non-diabetic patients) it increased from 2% to 28%. The prevalence of OH, in turn, (SBP decrease by 20mmHg or more after three minutes in the standing position) increased, after ten years, from 7% to 24% in the group studied (DM2), and from 6% to 9% in the control group. Additionally, the presence of CAN after five years was an independent risk factor for stroke^{30,31}.

Since early 1980's, several studies had already been demonstrating increased mortality in diabetic patients with CAN, as can be observed in Table 2^{5,7,29,32-41}. However, only in a recent meta-analysis⁴² a strong association between the degree of autonomic dysfunction and death risk was established. Fifteen studies involving a total of 2900 diabetic patients with

and without CAN were reviewed in this meta-analysis. During the follow-up period, which ranged from 0.5 to 16 years, mortality rates were consistently higher in patients with CAN (30%) than in those without CAN (13%). However, a major criticism currently directed to all of these studies is the fact that coronary artery disease (CAD) frequently coexists with CAN in diabetic patients, thus CAN may not actually be the single factor accounting for higher cardiovascular mortality in DM⁴³. Currently there is strong evidence that CAN is an independent risk factor for CV mortality in diabetic patients⁴⁴, and it has already been demonstrated that patients with CAN associated with liver diseases and alcohol use (non-diabetic individuals) also present a higher mortality risk⁴⁵.

The mechanisms proposed to account for this increased mortality are: difficulty in recognizing angina (atypical manifestations such as nausea, shortness of breath and tiredness are common), asymptomatic ischemia or MI, dysfunction of the coronary flow autoregulation, increased heart rate, LV systolic and diastolic dysfunction, increased risk of arrhythmias (prolonged QT interval), decreased nocturnal protection against MI, changes in BP circadian cycle, increased cardiac mass, increased risk of microalbuminuria and, lastly, apnea^{1,2}. The death in bed syndrome, in which the triad CAN + sympathetic-adrenergic discharge + nocturnal hypoglycemia plays a key role, is also well-known⁴⁶.

Several clinical studies^{42,43,47,48} suggest an important participation of CAN in the etiopathogenesis of asymptomatic myocardial ischemia (AMI) found in diabetic individuals. In a large prospective study⁴⁷, 434877 patients with MI were evaluated, and 33% of them did not present chest pain. The percentages of patients with DM were 32.6% among those without chest pain, vs 25.4% in the group with chest pain. Moreover, several studies have shown an independent association between CAN and asymptomatic CAD⁴⁹⁻⁵¹. Recently, AMI was found to be an independent predictor of hard CV events (SCD and MI) in asymptomatic type-2 diabetic patients⁵².

On the contrary, in a recent review article⁵³, a researcher raised an old controversy: the accelerated atherosclerosis seen in diabetics patients, and not CAN, would be responsible for the higher incidence of asymptomatic ischemia and infarction. Either way, both hypotheses are compatible with a third possibility: that CAN may exert a direct effect in accelerating even further⁴⁶ the atherosclerotic process in DM.

In fact, there is currently both experimental and clinical evidence that peripheral arteries undergoing sympathectomy present severe atherosclerosis (macroangiopathy), due to a double mechanism:

1) *Hemodynamic effect* - in which the faster systolic volume ejection itself (resulting from the resting tachycardia seen in CAN) is independently associated with vascular lesion^{53,54}.

2) *Phenotypic effect* - greater migration of vascular smooth muscle cells (medium layer) to the inner layer and further differentiation of these cells, regardless of nitric oxide activity⁵⁵.

In a recent prospective study^{56,57} for detecting the prevalence and predictors of silent coronary disease in patients with DM2, the strongest predictor of a positive pharmacological stress

Table 2 - Mortality in diabetic patients with (CAN+) and without (CAN-) cardiovascular autonomic neuropathy

Authors	Ref.	Follow-up (years)	Number of tests	Mortality				P value
				NAC+		NAC-		
				n	%	n	%	
Ewing et al (1980)	5	5	3+S	21/40	53	5/33	15	<0.05
Hasslacher et al (1983)	32	5	1	3/16	19	3/42	7	NS
Navarro et al (1990)	33	3.3 (1 – 7.3)	2	41/175	23	2/57	4	<0.05
Sampson et al (1990)	7	10	1+S	18/49	37	4/38	11	<0.05
O'Brien et al (1991)	34	5	4	23/84	27	21/422	5	<0.05
Ewing et al (1991)	35	3	5+QTc	10/32	31	3/39	8	<0.05
Jermendy et al (1991)	36	5	4+QTc	12/30	40	1/23	4	<0.05
Rathmann et al (1993)	37	8	2+QTc	8/35	23	1/35	3	<0.05
Luft et al (1993)	38	8 (6 – 10)	4	7/34	21	1/19	5	NS
Navarro et al (1996)	39	1 – 11.5	2	101/359	28	6/128	5	<0.05
Orchard et al (1996)	40	2	1	8/88	9	9/399	2	<0.05
Töryy et al (1996)	29	10	1	3/23	13	3/99	3	<0.05
Veglio et al (2000)	41.	5	2+QTc	10/76	13	10/240	4	<0.05
Total		Mean: 5	–	265/1041	25	69/1574	4	–

NS - non significant; Qtc - corrected QT interval; S - autonomic symptoms; Ref. - reference.

(adenosine) myocardial perfusion imaging (SPECT) was the presence of CAN (assessed by the abnormal Valsalva ratio). This study also revealed that 22% (n = 113) of the patients with type-2 diabetes already presented AMI at enrollment. The CVRF were then more intensively treated in these patients (statins, aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors), and after three years 71 of them underwent a repeat stress imaging which demonstrated resolution of the myocardial ischemia in 79% (n = 56)⁵⁷.

By showing a significant correlation between the severity of CAN and the degree of impairment of the left ventricular function, other studies using Doppler echocardiography suggested that CAN plays an important role in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. LV diastolic dysfunction, in particular, seems to occur early and be asymptomatic in young diabetic individuals with CAN⁵⁸.

Finally, there is a well established association between CAN and diabetic nephropathy which contributes to the high mortality rates found in diabetic patients⁸. Ewing et al³ reported a mortality rate of 53% after five years in a cohort of diabetic patients with CAN, vs 15% in the control group (diabetic patients without CAN). However, the individuals in the first group had long-standing symptomatic CAN and already presented macroangiopathy. As a matter of fact, 50% died of CRF. Sampson et al⁷, in turn, excluded diabetic patients with CRF or with clinical CAN for more than two years from their cohort and found, during the follow-up period a mortality rate of 27% vs 11% in the control group (diabetic patients without CAN) after a period of 10 to 15 years.

Lurbe et al⁵⁹ correlated nondipping of nocturnal BP (due to a loss of the circadian rhythm of blood pressure that typically occurs in diabetic patients with CAN) with higher incidence

of nephropathy (microalbuminuria) and macroangiopathy. Interestingly, in this study the increased SBP during sleep (nondippers) preceded the development of microalbuminuria in young type-1 diabetic individuals, thus linking CAN (earlier) to the deterioration in glomerular filtration rate (later).

Tests for the early detection and staging of cardiovascular autonomic neuropathy in current clinical practice

For the diagnosis and staging of CAN in clinical practice, noninvasive autonomic tests that are, simple, reproducible and sensitive both for the sympathetic (later impairment) and parasympathetic (earlier impairment) systems, should be used, so as to allow a longitudinal follow-up of the alterations^{23,60,61}. There are currently two standardized methods for this purpose:

Ewing tests^{5,62}

Of the five tests for outpatients classically described by Ewing⁶², three (deep breathing test, Valsalva maneuver and orthostatic test) are currently recommended by the American Diabetes Association and American Academy of Neurology^{6,61} for DM2 at the time of diagnosis, and for DM1 five years after the diagnosis. After the first survey, these tests should be yearly repeated. These three tests have a good reproducibility, specificity higher than 91% and sensitivity from 93% (deep breathing and orthostatic test) to 98% (Valsalva).

Computerized heart rate variability (hrv) study^{1,2,8}

In the past years, earlier detection of autonomic

Rolim et al
Diabetic cardiovascular dysautonomia
Clinical Update

dysfunction^{63,64} became feasible thanks to the spectral analysis study of HRV. This modern technology uses a mathematical algorithm (fast Fourier transform) to turn a complex biological signal, such as HRV (result of the sympathovagal balance in the sinus node), into its causing components, presenting them according to the frequency with which they alter the HR^{2,23}. The result (spectral amplitude) is presented in an Amplitude (Y axis) vs Frequency (X axis) diagram as shown in Figure 1A. We can observe that the spectral amplitude does not only reflect the magnitude of HRV (Y axis), but also the oscillations in different frequencies, i.e., the number of HR fluctuations per second (X axis). This allows us to better distinguish the relative impact of the sympathetic and vagal modulation on HRV.

It has been demonstrated that the total spectral amplitude (total power or TP) of HRV consists of three key frequency bands, as represented in Figure 1:

- 1) very low-frequency component or VLF (from 0.01 to 0.04 Hz) which is related to fluctuations in the vasomotor tonus linked to thermoregulation and sweating (sympathetic control);
- 2) low-frequency component or LF (from 0.04 to 0.15 Hz) associated with the baroreflex (sympathetic control with vagal modulation);
- 3) high-frequency component or HF (from 0.15 to 0.5 Hz) which is related to sinus arrhythmia (parasympathetic control).

In diabetic patients with predominantly vagal (but early) dysfunction, HF amplitude is reduced or absent, whereas in the presence of predominantly sympathetic (but late) dysfunction, LF and VLF amplitudes are reduced. The more advanced cases are characterized by the absence of all frequency bands. In addition to its high sensitivity (99%) and specificity (100%), this method^{2,23,62-65} has the advantage of not requiring active cooperation from the patient (it is performed at rest). However, it requires computerized equipment and coupled mathematical software.

Currently, seven parameters are used for the early detection of CAN: the three spectral analysis frequency bands (VLF, LF and HF) plus four Ewing tests (the three previously described plus the OH test described in Attachment 1).

The protocol presented at the end of this review, in

Attachment 1, is based on recommendations of different ANS study laboratories^{10,24,28,63-65}, as well as on European and American consensus^{1,2,23,60,61}. According to this protocol, the diagnosis of CAN is made when at least three of the seven tests are abnormal with a specificity of 100%. On the other hand, when only two tests are abnormal, the diagnosis of *incipient* CAN is made with a specificity of 98%^{1,2}.

In the absence of a computerized system for HRV spectral analysis, the four Ewing tests should be performed. The diagnosis of *established* CAN requires at least two abnormal tests. When only one of them is abnormal (usually the deep breathing test or the orthostatic one), the diagnosis of *early* or *incipient* CAN is made. Later, with the progression of CAN, the Valsalva maneuver also becomes abnormal, characterizing the diagnosis of *intermediate* CAN. Finally, when OH is present, *severe* CAN is diagnosed^{1,2,8}.

Deep breathing (or E:I), and orthostatic tests (or 30:15 ratio) as well as spectral analysis in the HF band assess only the parasympathetic component (vagal afference of the heart) of cardiovascular ANS which is the most precociously affected in DM (Notice that, although the patient does not present CAN, the HF band in Figure 1B is already abnormal). The spectral amplitude in VLF band and the OH test, in turn, assess the sympathetic component of the ANS. The LF band spectral power and the Valsalva maneuver assess both the sympathetic and parasympathetic components of CV autonomic function, and are the most sensitive.

Conclusions

Although CAN is the most extensively studied and the most hazardous among the clinical manifestations of diabetic autonomic neuropathy, its pathophysiology remains one of the most obscure and controversial topic in current diabetology. For instance, some researchers consider CAN an additional component of metabolic syndrome^{19,20,66}. Several questions remain unanswered, such as:

- 1) What are the mechanisms responsible for triggering early CAN and where is the point of no return, i.e., the point from which morphological and pathophysiological alterations become irreversible?
- 2) What is the best method to detect silent coronary disease

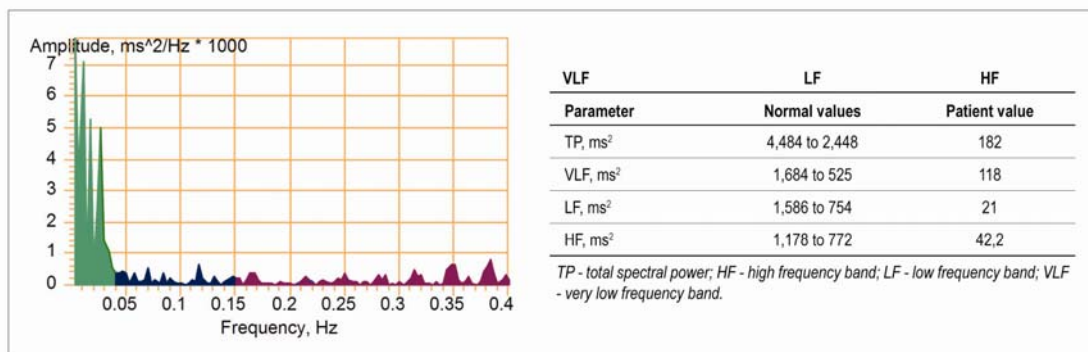


Figure 1A - Spectral power of a 52-year-old female patient with DM2 for 12 months and CAN+.

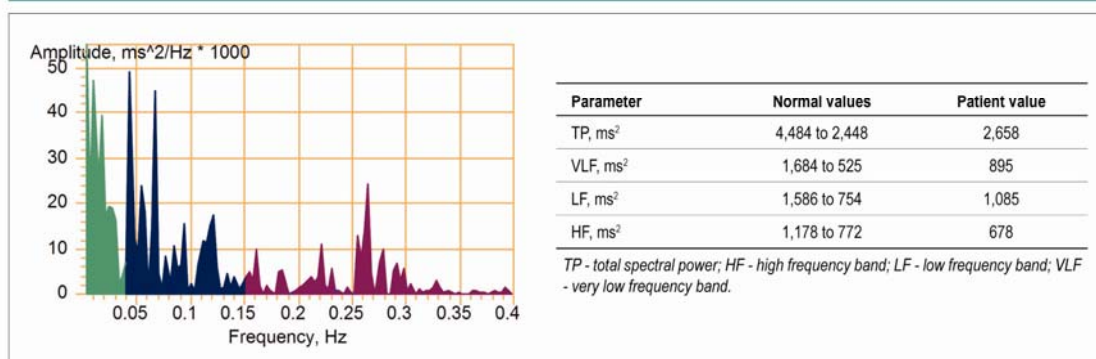


Figure 1B - Spectral power of a 34-year-old patient with DM1 for 23 years and using continuous insulin infusion pump for eight years.

in diabetic individuals⁶⁷, and when should it be performed?

3) What is the relationship between hyperinsulinemia⁶⁸, CAN and metabolic syndrome? Which comes first: parasympathetic dysfunction or insulin resistance⁶⁹?

It is fundamental to point out that CAN is currently known as an early complication of DM, and its progression, both insidious and silent, is associated with considerable morbidity and mortality, as well as with serious impairment of the quality of life of diabetic individuals.

Objective detection of CAN in its early stages (*incipient and intermediate forms*) via CV tests and computerized systems (spectral analysis of HRV) is both feasible and mandatory in the current state of art for four reasons:

1) Since CAN may be delayed (DCCT and Steno 2 studies), and since nowadays there is a real possibility of reverting its natural course, the early diagnosis and staging of CAN is crucial, in order to stop further progression to advanced and irreversible stages (*severe CAN*). Moreover, all studies on clinical treatment show that *incipient or intermediate* CAN may be reverted or improved, whereas severe cases cannot be either reverted or improved^{1,70}.

2) Symptomatic manifestations occur very late in the course of DM and do not always progress. This stresses the importance of quantifying autonomic deficit by means of objective and prospective tests, i.e., diagnosis should not be made only on the basis of clinical history or physical examination.

3) The more severe CAN is (late stages), the higher CV risk and mortality seems to be⁷¹, since we now know that, once the symptoms develop, mortality in five to seven years is of the order of 50%⁵. In addition, CAN is a marker of poor prognosis for microangiopathy, especially nephropathy, as demonstrated by a prospective Swedish study with an eleven-year follow-up⁷². Therefore, early detection and staging may identify diabetic individuals at risk for silent CAD, CHF, CRF and premature death. It is fundamental to warn and alert these patients when they initiate to physical training and exercise programs.

4) Timely identification of DM autonomic dysfunction may improve the prophylaxis of target-organ injury – both macroangiopathy (CAD, SCD and stroke) and microangiopathy (CRF and retinopathy), with the use of specific drugs for the CVRF associated with CAN: hypertension and albuminuria (ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers) and dyslipidemia (statins). A more intensive control of DM and hypertension in individuals with incipient and intermediate CAN is also currently recommended^{70,73}.

No less important is the fact that, in the past years, we have learned that the CVRF traditionally associated with macroangiopathy in DM2 (BMI, triglycerides, smoking and SBP) also play a pathophysiological role in the natural history of microangiopathic complications of DM1, in particular CAN^{11,26}. Even more interestingly, the intensive treatment of these factors prevents the progression of CAN in DM2^{13,14}.

In conclusion, the presence of CAN in diabetic patients is associated with a mortality rate, caused by CV events, two to three times higher, and total mortality rate up to five times higher in relation to diabetic patients without CAN⁷⁴. Thus, CAN is an important risk marker for macroangiopathy, in general, and for CAD, in particular.

Potential Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this manuscript was reported.

Sources of Funding

This study was partially funded by CAPES.

Study Association

This manuscript is part of the thesis of master submitted by Luiz Clemente de Souza Pereira Rolim, from *Universidade Federal de São Paulo*.

Rolim et al
Diabetic cardiovascular dysautonomia

Clinical Update

References

- Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115:387-97.
- Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Rev*. 1999; 7: 300-15.
- Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*. 2003; 27: 646-61.
- Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology*. 1999; 53: 2113-21.
- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJ Med*. 1980; 49: 95-108.
- Ziegler D, Piolot R. Prevention of diabetic neuropathy by near-normoglycemia: a 12-year prospective study from the diagnosis of IDDM (Abstract). *Diabetes*. 1998; 47 (Suppl.1): A63.
- Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P, Edmonds M, Watkins PJ. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *QJ Med*. 1990; 75: 635-46.
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1553-79.
- Cellek S. Point of NO return for nitrergic nerves in diabetes: a new insight into diabetic complications. *Curr Pharm Des*. 2004; 10: 3683-95.
- Schnell O, Kiline S, Rambeck A, Standl E. Insulin therapy improves cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients. *Herz*. 2004; 29: 519-23.
- Tesfaye S, Chatuverdi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005; 352: 341-50.
- Colhoun HM, Francis DP, Rubens MB, Underwood SR. The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1108-14.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999; 353: 617-22.
- 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.
- Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1374-9.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998; 41: 416-23.
- Rolim LCSP, Chacra AR, Dib SA. Diabetic neuropathies heterogeneity in type 1 and type 2 diabetes mellitus with the same pattern of glycemic control. *Diabetes*. 2006; 55: A508.
- Smulders YM, Jager A, Gerritsen J, Dekker J, Nijpels G, Heine R, et al. Cardiovascular autonomic function is associated with (micro-) albuminuria in elderly caucasian subjects with impaired glucose tolerance or Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1369-74.
- Valensi P, Paries J, Lormeau B, Assad N, Attali JR. Cardiac parasympathetic changes: a new component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*. 1999; 48 (Suppl.1):A149.
- Vinik AI, Erbas T, Park TS, Stansberry KB, Scannell JA, Pittenger GL. Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1468-75.
- Vinik AI, Anandacoomaraswamy D, Ullal J. Antibodies to neuronal structures: innocent bystanders or neurotoxins? *Diabetes Care*. 2005; 28: 2067-72.
- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care*. 2005; 28: 956-62.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043-65.
- Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, et al. KORA study Group. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006; 114: 153-9.
- Moran A, Palmas W, Field L, Bhattarai J, Schwartz JE, Weinstock RS, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with microalbuminuria in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 972-7.
- Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton Se, Kempler P, Fuller JH. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005; 48: 164-71.
- Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effect of glycemic control on heart rate variability in type I diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 687-91.
- Makimattila S, Schlenzka A, Mantysaari M, Bergholm R, Summanen P, Saar P, et al. Predictors of abnormal cardiovascular autonomic function measured by frequency domain analysis of heart rate variability and conventional tests in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1686-93.
- Töyry JP, Niskanen LK, Mäntysaari MJ, Lämsimies EA, Uusitupa MJ. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes*. 1996; 45: 308-15.
- Töyry JP, Niskanen LK, Mäntysaari MJ, Lämsimies EA, Uusitupa MJ. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1996; 27: 1316-8.
- Mankovsky BN, Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004; 20: 268-87.
- Hasslacher C, Bässler G. Prognose der kardialen autonomen Neuropathie bei Diabetikern. *Müch Med Wochenschr*. 1983; 125: 375-7.
- Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, Sutherland DER. Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes. *Diabetes*. 1990; 39: 802-6.
- O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *QJ Med*. 1991; 79: 495-502.
- Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia*. 1991; 34: 182-5.
- Jermendy G, Toth L, Vörös P, Koltai MZ, Pogatsa G. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length: a follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiol*. 1991; 46: 189-200.
- Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1993; 10: 820-4.
- Luft D, Rak R, Renn W, Konz K, Eggstein M. Diabetische autonome Neuropathie: Verlauf und prognostische Bedeutung Kardiovaskulärer Reflexteste. *Diab Stoffw*. 1993; 2: 239-44.
- Navarro X, Kennedy WR, Aeppli D, Sutherland DER. Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation. *Muscle Nerve*. 1996; 19: 1009-16.
- Orchard TJ, Lloyd CE, Maser RE, Kuller LH. Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996; 34 (Suppl): S165-S171.
- Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, Scaglione L, Cavallo-Perin P. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5 year cohort prospective study. Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study Diabetes, Piemonte Affiliate. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1381-3.
- Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1895-901.
- Rolim LCSP, Rezende P, Sá JR, Dib AS. Cardiovascular autonomic neuropathy

- is associated with coronary artery calcification in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2004; 53 (Suppl.2): A186.
44. Wheeler S, Ahroni J, Boyko E. Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002; 58: 131.
45. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet*. 1992; 339: 1462-4.
46. Harris ND, Heller SR. Sudden death in young patients with type 1 diabetes: a consequence of disease, treatment or both? *Diabet Med*. 1999; 16: 623-5.
47. Canto JG, Shlipak MC, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Costas T, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA*. 2000; 283: 3223-9.
48. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001; 24: 339-43.
49. Beck MO, Silveiro SP, Friedman R, Clausell N, Gross JL. Asymptomatic coronary artery disease is associated with cardiovascular autonomic neuropathy and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1745-7.
50. Rolim LCSP, Rezende PH, Sá JR, Nasri F, Meneghello R, Chacra AR, et al. Coronary calcification score is higher in type 2 diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Sao Paulo Med J*. 2007; 125: 126-7.
51. Lee KH, Jang HJ, Kim YH, Lee EJ, Choe YS, Choi Y, et al. Prognostic value of cardiac autonomic neuropathy independent and incremental to perfusion defects in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003; 15: 1458-61.
52. Sozzi FB, Elhendy A, Rizzello V, Biagini E, van Domburg RT, Schinkel AF, et al. Prognostic significance of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no prior history of coronary events. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 1193-5.
53. Airaksinen KEJ. Silent coronary disease in diabetes – a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia*. 2001; 44: 259-66.
54. Huikuri HV, Jokinen V, Sävänne M, Nieminen MS, Airaksinen KEJ, Ikkäheimo MJ, et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 1979-85.
55. Kacem K, Sercombe C, Hammami M, Vicaut E, Sercombe R. Sympathectomy causes aggravated lesions and dedifferentiation in large rabbit atherosclerotic arteries without involving nitric oxide. *J Vasc Res*. 2006; 43: 289-305.
56. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barret EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1954-61.
57. Wackers FJT, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus in the DIAD study. *Diabetes Care*. 2007; (in press).
58. Monteagudo PT, Moisés VA, Kohlmann O, Ribeiro AB, Lima VC, Zanella MT. Influence of autonomic neuropathy upon left ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol*. 2000; 23: 371-5.
59. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002; 347: 797-805.
60. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Consensus Statement. Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1988; 11: 592-7.
61. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy: autonomic nervous system testing. *Diabetes Care*. 1992; 15 (Suppl. 3): 1095-103.
62. Ewing DJ, Campbell IW, Burt AA, Clarke BF. Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*. 1973; 2: 1354-6.
63. Howorka K, Pumplra J, Schabmann A. Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *J Aut Nerv Syst*. 1998; 69: 164-72.
64. Chessa M, Butera G, Lanza GA, Bossone E, Delogu A, Rosa GD, et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz*. 2002; 27: 785-90.
65. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti MS. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991; 84: 482-90.
66. Schroeder EB, Chambless LE, Duanping L, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, et al. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 668-74.
67. Nesto RW. Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. [Editorial]. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1393.
68. Sima AAF. Does insulin play a role in cardiovascular autonomic regulation? *Diabetes Care*. 2000; 6: 724-5.
69. Lindmark S, Wiklund U, Bjerle P, Eriksson JW. Does the autonomic nervous system play a role in the development of insulin resistance? A study on heart rate variability in first-degree relatives of Type 2 diabetes patients and control subjects. *Diabet Med*. 2003; 20: 399-405.
70. Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effect of glycemic control on heart rate variability in type 1 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 687-91.
71. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2006; 29: 334-9.
72. Sundkvist G, Lilja B. Autonomic neuropathy predicts deterioration in glomerular filtration rate in patients with IDDM. *Diabetes Care*. 1993; 16: 773-9.
73. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 5896-903.
74. Kempler P. Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2003; 3: 84-9.

Attachment 1

Protocol for yearly CAN screening of the Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

A) Questionnaire for symptoms

A.1) When standing up: dizziness, visual disorders, presyncope.

A.2) When exercising: shortness of breath, nausea, diaphoresis, pain.

A.3) Dysphagia, nausea, early satiety, anorexia.

A.4) Diarrhea, fecal incontinence, constipation, postprandial vomiting.

A.5) Sexual dysfunction: erectile, vaginal lubrication.

A.6) Incontinence, pollakiuria, urgency, retention, recurrent UTI.

A.7) Anhidrosis, hyperhidrosis, heat intolerance, gustatory sweating.

Rolim et al
Diabetic cardiovascular dysautonomia

Clinical Update

B) Seven parameters

B.1) Valsalva Maneuver (Valsalva ratio)

The patient remains in the supine position (SP) at 30 degrees and, after a 15-minute rest, forcibly exhales to keep a 40-mmHg pressure for 15 seconds. At approximately the 14th second, the patient shows a peak physiological tachycardia. After this effort, the sphygmomanometer valve is released and the patient is monitored by EKG tracing for 30 to 45 seconds, when a peak physiological bradycardia occurs. The Valsalva ratio is the relation between tachycardia and bradycardia or between the longest and shortest RR intervals.

B.2) Orthostatic test (30:15 ratio)

The test consists of performing EKG with the patient in SP under the same conditions as described above. After the patient stands up (orthostasis), the relation between the heart rates or between the RR-intervals corresponding to the maximum tachycardia at approximately the 15th beat and the maximum bradycardia at approximately the 30th beat is analyzed.

B.3) Deep breathing test (E:I ratio)

The test consists of performing EKG during deep inspiration and expiration with a minimum duration of 5 seconds each and obtaining the maximum heart rate (inspiration) divided by the minimum heart rate (expiration), or longest RR (E) divided by the shortest RR (I) ratio.

B.4) Orthostatic hypotension test (OH)

Patient in SP at 30 degrees for a 15-minute rest. Blood pressure is measured at baseline and three minutes after standing. A drop in systolic blood pressure higher than or equal to 20 mmHg is considered abnormal and a drop in systolic blood pressure between 10 and 19 mmHg is considered borderline.

B.5) Spectral analysis of HRV (spectral amplitude in the three bands: VLF, LF and HF)

Patient at rest in SP at 30 degrees and breathing spontaneously. The ECG is recorded in a computer or laptop for 300 seconds and is further analyzed by a mathematical algorithm and expressed in a diagram of oscillation amplitude (HR variations per second) vs frequency (hertz).

Figures 1A and 1B show the three frequency bands, from left to right: VLF, LF and HF of the spectral amplitude. The values expressed in square milliseconds reflect the area under the curve of each band (green, blue, and red, respectively).

Note

All CV tests should be performed in the morning, under fasting conditions, with a capillary blood glucose level lower than 180 mg/dl and all cardiovascular medication, anxiolytics, antidepressants, caffeine and decongestants discontinued for at least eight hours and optimally 24 hours before (because it will depend on the half-life of each drug in particular). Normal values always depend on the age range of the patient and are standardized^{23,65}.

Artigo 3

HETEROGENEIDADE DO FENÓTIPO CLÍNICO DAS NEUROPATIAS ENTRE INDIVÍDUOS PORTADORES DE DIABETES MELITO DO TIPO 1 E DO TIPO 2

Luiz Clemente SP Rolim¹, João Roberto de Sá¹, Antonio Roberto Chacra³ e Sérgio Atala Dib²

¹ Centro de Diabetes da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

² Professor Livre Docente da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

³ Professor Titular da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Submetido aos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, 2008.

RESUMO

Objetivos: estudar a heterogeneidade dos fenótipos clínicos das neuropatias diabéticas (NPD) entre indivíduos com diabetes melito tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2). **Métodos:** Setenta e quatro DM2 e vinte DM1 encaminhados ao Setor de Neuropatias do Centro de Diabetes da UNIFESP-EPM, foram avaliados em relação à idade (anos), tempo de diagnóstico do DM (TDDM) (anos), IMC (kg/m^2), HbA1c (HPLC, vn: 3,5 a 6,8%) e tipo de NPD [polineuropatia somática (PNPS), autonômica cardiovascular (NAC) e neuropatias focais (critérios da American Diabetes Association (2005))]. **Resultados:** indivíduos com DM1: mais jovens ($32,7 \pm 11$ vs $56,9 \pm 10,3$ anos; $p = 0,0001$), menor IMC ($23,6 \pm 3,8$ vs $28,4 \pm 5,3$ Kg/m^2 ; $p = 0,0005$) e maior TDDM ($17,1 \pm 9,7$ vs $10,4 \pm 6,8$ anos; $p = 0,003$) que os DM2. Altura, distribuição por gênero e HbA1c foram semelhantes nos dois grupos. As prevalências de NAC (60% vs 32,4%; $p = 0,02$), coexistência desta com PNPS (62,5% vs 33,3%; $p = 0,034$) e PNP indolor (50% vs 8,1%; $p = 0,0001$) foram maiores no DM1, enquanto PNP dolorosa crônica (PNPDC) foi mais prevalente no DM2 (30% vs 60,8%; $p = 0,009$). A regressão logística mostrou HbA1c como a única variável independente preditiva de PNPS em ambos os grupos. No grupo DM2, apenas a idade ($p = 0,0004$) teve valor preditivo para PNPDC. No grupo DM1, somente NAC ($p = 0,019$) teve valor preditivo para PNPDC enquanto esta ($p = 0,003$) e o TDDM ($p = 0,03$) foram preditivos de NAC. **Conclusões:** 1. Os fenótipos das NPD apresentam distribuição heterogênea em ambos os tipos de DM; 2. A idade e o TDDM influenciam diferentemente no fenótipo das NPD dependendo do tipo de DM, entretanto HbA1c persiste como fator significativo no fenótipo mais prevalente (PNPS) em ambos os grupos; 3. NAC está associada ao TDDM e à PNPDC no DM1 e somente à HbA1c no DM2.

Descritores: Diabetes melito, tipo 1 e 2; Diagnóstico diferencial; Doenças do sistema nervoso autônomo; Dor; Neuropatias diabéticas.

ABSTRACT

Aims: to evaluate the heterogeneity of diabetic neuropathies (DNP) phenotypes amongst type 1 (DM1) and type 2 (DM2) diabetes mellitus patients. **Methods:** Seventy four DM2 and twenty DM1 patients were evaluated sequentially in the Neuropathy Section of the Diabetes Center at Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina according to age (years), time since diagnosis of DM (TDM) (years), BMI (kg/m²), A1C (HPLC, nr: 3.5% to 6.8%) and DNP type [somatic polyneuropathy (SPNP), cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) and focal neuropathies, according to the American Diabetes Association (2005)]. **Results:** DM1 group was younger [age: 32.7 ± 11.0 years vs. 56.9 ± 10.3 years (p = 0.0001)], leaner [BMI: 23.6 ± 3.85 kg/m² vs. 28.4 ± 5.3 kg/m² (p = 0.0005)], and longer TDM [17.1 ± 9.7 years vs. 10.4 ± 6.8 years (p = 0.003)] than DM2. A1C was similar between groups [9.2 ± 2.2 % vs. 8.4 ± 2.1 %; ns]. The CAN (60% vs. 32.4%; p = 0.02), painless PNP with deficit (50% X 8.1%; p = 0.0001) and the coexistence between CAN and SPNP was more common (62.5% vs. 33.3%; p = 0.034) in DM1 patients. Chronic painful polyneuropathy (CPPN) was more prevalent in DM2 than in DM1 (60.8 vs. 30.0%; p = 0.009). Logistic regression showed A1C as the sole independent variable related to PNPS (p = 0.04) in both groups. Age (p = 0.0004) was related to CPPN only in DM2. In the DM1 group, CPPN (p = 0.003) and TDM (p = 0.03) were independent predictors of CAN. **Conclusions:** 1. There is a diversity of DNP phenotypes for both types of DM; 2. Age and TDM may exert different influence on DNP phenotypes according to DM type. However, A1C was an independent factor associated to the more prevalent DNP phenotype (PNPS) in both types of diabetes; 3. In DM1, CAN is associated to TDM and CPPN, and in DM2, it is more dependent on A1C.

Keywords: Autonomic nervous system; Diabetes mellitus, type 1 and type 2; Diabetic neuropathies; Differential diagnosis; Pain.

LISTA DE ABREVIações

ADA	American diabetes association
DM	Diabetes melito
DM1	Diabetes melito do tipo 1
DM2	Diabetes melito do tipo 2
HbA1c	Hemoglobina glicada
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
IMC	Índice de massa corpórea
MNP	Mononeuropatia
MNPC	Mononeuropatia compressiva
NAC	Neuropatia autonômica cardiovascular
NPD	Neuropatias diabéticas
PDIC	Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica
PNP	Polineuropatia
PNPDC	Polineuropatia diabética dolorosa crônica
PNPI	Polineuropatia diabética indolor com déficit sensorial
PNPS	Polineuropatia diabética somática
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
STC	Síndrome do túnel do carpo
TDDM	Tempo de diagnóstico
UNIFESP-EPM	Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina
v.r	Valor de referência

INTRODUÇÃO

As neuropatias diabéticas (NPD) constituem a complicação crônica mais freqüente do diabetes melito (DM) e a primeira causa de amputação não traumática de membros inferiores, embora a maioria dos casos (75%) permaneça subdiagnosticado e assintomático (1-3). Como as NPD compreendem várias síndromes clínicas com diferentes mecanismos, o diagnóstico diferencial entre estas é importante para o tratamento e o prognóstico.

A heterogeneidade fenotípica das NPD é conhecida há aproximadamente um século (4), porém, ainda há controvérsias na literatura em relação às diferenças no fenótipo clínico das NPD entre os dois tipos principais de DM: tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2).

A deficiência de insulina que é característica do DM1 e que ocorre em fases mais tardias do DM2 desempenha um papel importante na fisiopatologia da neuropatia diabética interagindo com a predisposição genética e a deterioração de fatores neurotróficos (5). Esta fisiopatologia multifatorial resulta em diferenças na apresentação clínica, gravidade e evolução das neuropatias diabéticas que podem ser encontradas entre os dois principais tipos de DM. Entretanto, estudos populacionais e prospectivos demonstram diferenças modestas nesse sentido. O estudo mais abrangente, até o momento, foi o *Rochester Diabetic Neuropathy Study* (6) que avaliou a prevalência de NPD em DM2 e DM1 e encontrou diferenças apenas em relação à gravidade das mesmas: a prevalência de polineuropatia (PNP) grave foi maior no DM1 (6%) do que no DM2 (1%). A distribuição de freqüência por tipo de neuropatia foi semelhante no DM1 e DM2, inclusive a proporção de casos de PNP sintomática (15% vs 13%, respectivamente) e de casos de síndrome do túnel do carpo (33% vs 35%, respectivamente).

Os estudos sugerem que a hiperglicemia crônica (independente da sua etiopatogenia) e o tempo de exposição à mesma são os dois fatores mais importantes na progressão da PNP diabética (5,6).

A relação entre a polineuropatia diabética somática (PNPS) e a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) na evolução da história natural da PNP permanece em discussão, porém existem estudos mostrando que a maior parte dos pacientes com PNPS apresenta algum grau de disfunção autonômica e vice-versa (2,7-10). A neuropatia autonômica diabética apresenta um caráter progressivo em relação aos sistemas comprometidos, geralmente iniciando-se pelos sistemas neurovascular cutâneo

(microcirculação dos pés) e cardiovascular (NAC), acometendo posteriormente o sistema gastrointestinal e geniturinário.

Em recente revisão (7), ressaltamos que a NAC constitui uma das complicações de maior repercussão clínica do DM, mas, ao mesmo tempo, está entre as menos diagnosticadas. A NAC está associada a uma mortalidade por evento cardiovascular duas a três vezes maior e a uma mortalidade total de até 5 vezes maior em relação aos portadores de diabetes melito sem disautonomia.

Existem vários estudos mostrando uma correlação entre a lesão progressiva das fibras somáticas e autonômicas (9-11), porém há controvérsias se existe diferença nesse comportamento entre os dois principais tipos de DM.

O **objetivo** do presente trabalho foi estudar a prevalência e a heterogeneidade dos diferentes fenótipos clínicos de NPD entre pacientes portadores de diabetes melito do tipo 1 (DM1) e do tipo 2 (DM2).

INDIVÍDUOS E MÉTODOS

INDIVÍDUOS

O Centro de Diabetes da Universidade Federal de São Paulo acompanha aproximadamente 6000 pacientes diabéticos, sendo 90% do tipo 2, 9% do tipo 1 e 1% de outros tipos específicos. Foram avaliados 100 indivíduos consecutivos, de ambos os sexos, portadores de DM de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e Associação Americana de Diabetes (ADA) (12). Tais indivíduos haviam sido encaminhados por endocrinologistas ao Setor de Neuropatias Diabéticas do Centro de Diabetes da UNIFESP-EPM, no período de fevereiro de 2004 a dezembro de 2005. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética da UNIFESP-EPM (Nº 1011/03) e os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do mesmo.

Crítérios de Exclusão

1. Presença de polineuropatia de outra etiologia diferente do DM.
2. Sinais clínicos ou laboratoriais de insuficiência hepática, renal, cardíaca ou anemia.

3. História atual ou prévia de etilismo.
4. Uso atual de drogas potencialmente neurotóxicas: vincristina, colchicina, amiodarona, corticoesteróides e imunossupressores.

MÉTODOS

Avaliação Clínica Geral: história clínica, idade (anos), tempo de diagnóstico do DM (TDDM, anos), altura (m), peso (kg) e IMC (kg/m²).

Avaliação Neurológica Dirigida:

1. *Sensibilidade:*

- a) térmica (tubos de ensaio a 0°C e 40°C);
- b) dolorosa (estilete de madeira);
- c) tátil (monofilamento de Semmes-Weintein – 10 g);
- d) vibratória (teste sensorial quantitativo): obteve-se o limiar de percepção vibratória através de um biotesiômetro (Biomedical Instruments, Newbury, Ohio) graduado em uma escala de zero a 50 V. Aplicou-se o dispositivo vibratório às extremidades do hálux e do polegar, bilateralmente, e a voltagem foi gradualmente aumentada até o paciente sentir o estímulo inicial (limiar). Desprezou-se a primeira leitura e o valor final considerado foi à média dos valores obtidos em três medidas. Considerou-se como valor normal para o hálux um limiar de até 8 V; para a ponta do polegar considerou-se normal um limiar até 6 V.

2. *Reflexos:* aquileu (manobra de Jendrassik), patelar, tricipital, bicipital e cutâneo plantar (para pesquisa do sinal de Babinski) com um martelo de reflexos padrão.

3. *Força Muscular e Marcha:* Manobra de Mingazini e marcha (normal e sobre os calcanhares);

4. *Sinais de Phalen e de Tinel:* no túnel do carpo;

5. *Testes autonômicos quantitativos:* conforme protocolo publicado em recente revisão (7).

Diagnóstico e Classificação das Neuropatias Diabéticas

Diagnóstico

O diagnóstico da polineuropatia (PNP) diabética baseou-se nos consensos de San Antonio (13,14) e da ADA (15). Assim, para definir um caso de PNP diabética requereram-se, pelo menos, duas alterações (simétricas e distais) em qualquer um dos seguintes tipos de avaliação: exame neurológico, estudos de condução nervosa, testes autonômicos e testes sensoriais quantitativos. Rotineiramente não se realizou eletroneuromiografia (EMG) pelo fato de não dispormos desse instrumento em nosso ambulatório.

Realizou-se o diagnóstico da neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) quando pelo menos 2 dos 3 testes preconizados pela ADA (7,16) estavam alterados: razão de Valsalva (teste de Valsalva), razão 30:15 (teste ortostático) e razão E:I (teste da respiração profunda).

Para o diagnóstico da síndrome do túnel do carpo (STC), da PNP diabética dolorosa aguda e das mononeuropatias cranianas e tronculares utilizaram-se os critérios clínicos (história e exame físico) da ADA (17). Finalmente, realizaram-se os diagnósticos de amiotrofia diabética e de polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) com base nos critérios da ADA (17).

Classificação

A divisão das NPD teve como base duas classificações anteriores (18,19), porém com duas modificações:

- a) A PNP somática (PNPS) foi subdivida em PNP dolorosa crônica (PNPDC) e PNP indolor com perda sensorial parcial ou completa (PNPI) conforme os critérios da revisão técnica da ADA em 2004 (17);
- b) As mononeuropatias (assimétricas) foram classificadas em: mononeurites agudas, mononeuropatias compressivas e mononeuropatia multiplex.

Avaliação do controle glicêmico

Hemoglobina glicada (HbA1c): pelo método de HPLC, v.r: 3,6 a 5,3%.

Análise estatística

As variáveis com distribuição normal foram relatadas como porcentagens ou médias \pm desvio padrão. Quando essas não apresentavam distribuição normal, utilizou-se a transformação logarítmica. Variáveis numéricas de interesse foram comparadas pelo teste t de Student, para duas amostras independentes. Em se tratando de variáveis categóricas (zero ou um), empregou-se o teste de qui-quadrado ou exato de Fisher. Para testar a associação entre duas variáveis, utilizou-se o coeficiente de correlação (Pearson ou Spearman, conforme a necessidade). Utilizou-se ANOVA para comparar os grupos (DM1 e DM2). Para identificar os previsores independentes de NAC, PNPS, STC e PNP Dolorosa Crônica, utilizou-se a análise de regressão logística múltipla (stepwise), com um $r^2 < 0,05$. Fixou-se o nível de significância em $p < 0,05$ e utilizou-se o software SigmaStat (Versão 3.1 para Windows, USA, 2004) para todas as análises.

RESULTADOS

Dos 100 portadores de DM encaminhados para avaliação no Setor de Neuropatias do Centro de Diabetes, 6 estavam dentro dos critérios de exclusão do estudo.

O grupo estudado foi composto então de vinte indivíduos com DM1 (21,3% ou 20/94) e setenta e quatro com DM2 (78,7% ou 74/94).

A faixa etária e o IMC do grupo DM2, como eram de se esperar, foram superiores às do grupo DM1: $56,9 \pm 10,3$ vs $32,7 \pm 11$ anos, ($p = 0,0001$) e $28,4 \pm 5,3$ vs $23,6 \pm 3,8$ kg/m², ($p = 0,0005$), respectivamente. O TDDM era superior no DM1 ($17,1 \pm 9,7$ vs $10,4 \pm 6,8$ anos, $p = 0,003$) e a altura, porcentagem dos sexos e valor de HbA1c eram semelhantes nos dois grupos. Estes dados estão representados na tabela 1.

Avaliando os subtipos de NPD encontramos que as prevalências de NAC [60% (12/20) vs 32,4% (24/74); $p = 0,024$] e de PNPI [50% (10/20) vs 8,1% (6/74); $p = 0,0001$] foram maiores nos indivíduos com DM1 do que nos com DM2, respectivamente. Por outro lado, a PNPDC foi mais freqüente nos portadores de DM2 [60,8% (45/74) vs 30% (6/20); $p = 0,009$] e o mesmo ocorreu com a PNP dolorosa aguda [4,1% (3/74) vs 0%; $p = 0,077$], a MNP craniana [4,1% (3/74) vs 0%; $p = 0,077$] e a amiotrofia diabética [4,1% (3/74) vs 0%; $p = 0,077$] que mostraram uma tendência para uma prevalência maior nesse grupo.

A coexistência de PNPS e NAC foi mais prevalente no DM1 [62,5% (10/16) vs 33,3% (17/51); $p = 0,034$] do que no DM2.

A STC apresentou uma prevalência semelhante [DM1: 20% (4/20) e DM2: 18,6% (14/74)] nos dois tipos de diabetes, mas a coexistência dessa condição com a PNPS foi maior no DM1 do que no DM2 [100% (4/4) vs 50% (7/14), $p = 0$], respectivamente.

Um resumo desses dados e dos outros tipos de neuropatias encontrados nos pacientes estudados está na tabela 2.

A análise das relações entre as variáveis estudadas mostrou que a PNPS correlacionou-se com a idade nos indivíduos com DM1 ($r_s = 0,53$; $p = 0,016$) e com a HbA1c nos com DM2 ($r_s = 0,35$; $p = 0,04$). Nestes últimos houve também uma correlação positiva da PNPDC com a idade cronológica ($r_s = 0,47$; $p < 0,00001$) e com o TDDM ($r_s = 0,42$; $p < 0,0001$).

Entre os fatores estudados, a análise de regressão logística mostrou que a NAC teve como fator preditivo mais significativo, no DM1, o TDDM ($p = 0,003$) e no DM2, a HbA1c ($p = 0,004$). Esta última variável também se mostrou como fator preditivo significativo para a PNPS em ambos os grupos: DM2 ($p = 0,004$) e DM1 ($p = 0,004$).

A PNPDC, considerada como variável dependente pôde ser prevista a partir de uma combinação linear da idade ($p = 0,0004$) e da HbA1c ($p = 0,059$) no DM2 e pela presença da NAC ($p = 0,019$) no DM1.

Os dados da análise de regressão logística estão resumidos na tabela 3.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a prevalência e distribuição dos diferentes subtipos clínicos de neuropatias diabéticas entre indivíduos portadores dos dois principais tipos de DM e encaminhados por endocrinologistas.

Observamos que mesmo considerando as diferenças inerentes ao tipo de DM (idade e IMC maior no DM2) e ao maior TDDM no DM1, houve uma heterogeneidade do fenótipo clínico das neuropatias diabéticas maior nos indivíduos com DM2 do que nos com DM1 (tabela 2). Entretanto, encontramos **seis semelhanças** entre ambos:

1. Controle glicêmico insatisfatório ($HbA1c > 8,0\%$)

A hiperglicemia é considerada como o ponto central de qualquer mecanismo patogênico para a PNP diabética e o mau controle glicêmico crônico aumenta o risco para o seu desenvolvimento. Como por exemplo, um estudo (20) de 4 anos de

seguimento de indivíduos com DM2 mostrou que o descontrole glicêmico foi um importante determinante da progressão da disfunção de componentes do sistema nervoso autônomo. Por outro lado, o DCCT mostrou que o controle intensivo da glicemia retardou o desenvolvimento da neuropatia autonômica durante a evolução de indivíduos com DM1 (21).

Infelizmente não podemos prever o que ocorreria com os pacientes por nós estudados se eles fossem mantidos com um bom controle glicêmico desde que temos apenas a média das HbA1c dos últimos 2 anos.

2. Prevalência de PNPS nos dois grupos (80% vs 69% ; $p = 0,29$)

Isto está de acordo com dois estudos prospectivos anteriores: um populacional com avaliação completa de cinco funções neurológicas (6) onde a prevalência foi de 54% vs 45% e outro com pacientes ambulatoriais e avaliação apenas de sintomas e sinais (22) com prevalência de 25% vs 32%, respectivamente para DM1 e DM2. Todos os indivíduos em nossa casuística haviam sido encaminhados por endocrinologistas e, portanto, já havia uma suspeita de NPD o que foi confirmado em 94 de 100 pacientes.

3. Prevalência de formas mistas de NPD (25% vs 24,3%, $p = 0,95$)

Embora existam vários relatos (6,23,24) da coexistência entre a PNP diabética e as NPD focais (amiotrofia, radiculoneuropatia e STC), até o nosso conhecimento, não encontramos na literatura outros dados comparando a prevalência de NPD mistas entre DM1 e DM2.

4. Prevalência de STC

A presença de STC foi semelhante entre os dois grupos (20% vs 18,6%, $p = 0,91$), embora a coexistência dessa condição com a PNPS tenha sido diferente (100% X 50%, $p = 0,00$), respectivamente para DM1 e DM2. No *Rochester Diabetic Neuropathy Study* (6) – estudo prospectivo e populacional – também não houve diferença significativa em relação à prevalência de STC entre os pacientes com DM1 e DM2 (33% vs 35%, respectivamente) e inclusive houve uma correlação positiva e significativa entre STC (diagnosticada por eletromiografia) e PNPS. Devemos considerar, entretanto, a possibilidade de que em nossa casuística a prevalência de STC esteja subestimada, pois, ao contrário do estudo de Rochester, nosso diagnóstico foi apenas clínico, sem a avaliação sistemática das medidas de condução nervosa.

5. Prevalência de radiculoneuropatia toracolombar

Prevalência de radiculoneuropatia toracolombar (5% vs 4,1%, $p = 0,86$) e coexistência da mesma com NAC (100% em ambos os grupos) foi semelhante entre os dois grupos (DM1 e DM2, respectivamente). Embora seja uma condição rara, encontramos na literatura um trabalho prospectivo (25) onde também não houve diferença na prevalência de radiculoneuropatia toracolombar entre DM1 e DM2. Em nossa casuística, os quatro casos (um com DM1 e três com DM2) apresentavam esse tipo de neuropatia concomitantemente com NAC, eram do sexo masculino, com média de idade de 50 anos e todos relatavam emagrecimento progressivo, características já relatadas em outros estudos da literatura (23,24).

Atualmente, existe a hipótese de que a radiculopatia toracolombar e a amiotrofia diabética podem possuir mecanismos etiopatogênicos comuns, mais exatamente infartos acometendo nervos, raízes e plexos (radiculoplexoneuropatia), secundários a uma vasculite auto-imune (17,23). Os quatro casos de radiculoneuropatia toracolombar da nossa casuística apresentavam NAC concomitantemente, sugerindo uma sobreposição de mecanismos patogênicos para estes dois últimos.

6. Associação entre PNPS e HbA1c

Na análise de regressão logística para múltiplas variáveis confundíveis (idade, TDDM, IMC, HbA1c e NAC), HbA1c permaneceu como a única variável independente e significativa capaz de prever PNPS ($p = 0,04$) em ambos os grupos. Esses dados estão de acordo com o fato de que embora existam evidências crescentes de que a patogênese da PNPS é multifatorial, a teoria mais prevalente ainda é a da hiperglicemia crônica como um fator primário (26). Estudos experimentais mostram que a hiperglicemia persistente (por glicotoxicidade ou deficiência insulínica) pode gerar eventos metabólicos e vasculares (hipóxia) precocemente nos nervos periféricos (27). Os resultados do DCCT (28) também reforçam a importância do controle glicêmico na prevenção da PNP. Contudo, parece improvável que os fatores metabólicos concorram igualmente para todos os pacientes com neuropatia. De modo que além do tempo de exposição à hiperglicemia, outros fatores tais como idade e mais recentemente fatores vasculares (hipertensão, tabagismo e obesidade) podem acelerar os danos causados pela primeira (1,29).

Embora nossa casuística de DM2 apresentava, em média, sete anos a menos de TDDM conhecido em relação ao grupo DM1, ao considerarmos as seis semelhanças descritas acima e levando em conta que o diagnóstico clínico de DM2 geralmente é realizado após 5 a 6 anos de períodos de hiperglicemia silenciosa (30), podemos inferir

que os dois grupos estudados poderiam ser equiparados também em relação ao tempo de exposição à hiperglicemia.

Por outro lado, **quatro diferenças** importantes foram encontradas entre os dois grupos:

1. Prevalências de NAC e PNPI

Entre os indivíduos com DM1 encontramos uma frequência maior de NAC (duas vezes) e de PNPI (seis vezes) em relação ao grupo DM2. O fato dos dois grupos de pacientes terem apresentado o mesmo grau de controle glicêmico suporta estudos experimentais (31) onde diferenças estruturais da PNP entre DM1 e DM2 podem estar diretamente relacionadas às diferenças da ação da insulina nesses dois tipos de diabetes (relacionadas aos mecanismos moleculares e à intensidade do comprometimento dos suportes neurotróficos). De modo que apesar de exposição a períodos de hiperglicemia de mesma magnitude, o resultado final é diferente. Isto significa que além da hiperglicemia, alterações da ação e sinalização da insulina podem ser importantes no desenvolvimento da heterogeneidade das neuropatias entre o DM1 e DM2. Outro dado a ser considerado nessas diferenças é a conhecida origem auto-imune do DM1 e o seu papel na etiopatogenia da NAC (2,25). Por exemplo, a avaliação da presença de anticorpos contra o receptor de acetilcolina ganglionar poderia colaborar nesse sentido, pois estes estão presentes em aproximadamente 50% dos pacientes com neuropatia autonômica auto-imune (32).

O fato de a PNPI ser mais prevalente no DM1 também sugere estágios mais avançados e maior gravidade da PNP nesse grupo o que é corroborado pelo principal estudo de coorte longitudinal já publicado (6) onde a única diferença entre as duas coortes (DM1 vs DM2) em relação às NPD foi a prevalência de PNP grave: 6% vs 1%, respectivamente.

2. Correlações entre PNPDC, idade e TDDM

No grupo DM2, diferentemente do DM1, houve uma correlação positiva de PNPDC com idade e TDDM, porém na análise de regressão permaneceu significativa apenas a idade ($p = 0,0004$). O fato do TDDM não permanecer como variável independente era esperado, pois no DM2 o TDDM conhecido não reflete com exatidão a duração da doença (30). Por outro lado, a idade como um preditor forte de PNPDC no DM2 está de acordo com vários estudos anteriores (25,33,34).

3. Regressão múltipla entre NAC, PNPDC e variáveis independentes e significantes.

Nos estudos de regressão múltipla, enquanto a PNPDC e o TDDM permaneceram como variáveis independentes e significantes para prever NAC no grupo DM1 ($p = 0,003$ e $p = 0,03$, respectivamente), somente a HbA1c permaneceu significativa ($p = 0,04$) para prever NAC no grupo DM2. A mesma análise em relação à PNPDC apontou a NAC no DM1 e a idade e HbA1c no DM2, mostrando uma relação recíproca entre NAC e PNPDC somente no DM1. Esses achados estão de acordo com alguns estudos (35-37) onde NAC está freqüentemente presente em pacientes com PNPDC no DM1. Uma explicação possível nessa direção poderia ser uma preferência do processo neuropático pelas fibras C (dor, sensibilidade ao calor e fibras autonômicas) nesses pacientes. Inclusive entre os tipos de fibras acometidas na NAC, essa relação parece ser mais evidente com a lesão do componente parassimpático, como mostrou um estudo (35) onde se estabeleceu uma correlação positiva entre a severidade da dor neuropática em indivíduos diabéticos e os níveis séricos de noradrenalina.

4. Coexistência entre NAC e PNPS

Uma relação entre a NAC e a PNPS diferente nos dois tipos de DM também foi encontrada no nosso estudo. A prevalência concomitante da PNPS e da NAC foi de 62,5% vs 33,3% ($p = 0,034$), respectivamente no DM1 e DM2. Esse resultado é coerente com a literatura (37-39) onde há estudos, prospectivos e consistentes, mostrando uma diferença real entre os dois tipos de DM em termos da evolução concomitante da PNPS e da NAC na história natural da PNP.

Por um lado, no DM2 parece haver uma divergência no desenvolvimento e ocorrência mútua de PNPS e NAC, isto é, em um estudo prospectivo de 10 anos (39), a piora da disautonomia cardiovascular (NAC) ocorreu independentemente da piora nos parâmetros neurofisiológicos. Esses autores também encontraram fatores preditivos diferentes para o desenvolvimento de NAC e de PNPS no DM2. Enquanto a hipoinsulinemia (fases mais tardias do DM2) foi um dos fatores preditivos para a PNPS, a hiperinsulinemia (resistência insulínica que precede o DM2) o foi para a NAC, embora a hiperglicemia tenha contribuído para o desenvolvimento de ambas. Esses dados são coerentes com outros estudos onde a PNP de fibras C (amielínicas) precede a PNP de fibras A (mielínicas) na história natural da PNP no DM2 (36,37).

Por outro lado, no DM1 onde a insulinoopenia ocorre desde o diagnóstico e a resistência insulínica (induzida pela glicotoxicidade) é mais tardia, espera-se um desenvolvimento mais lento e tardio da NAC e quando esta se torna sintomática, a

coexistência com PNPS é de 100%. De fato, em nossa casuística de DM1 encontramos uma coexistência de 62,5% (portadores de PNPS que também tinham NAC) o que está de acordo com outros estudos com coexistência variando de 62,9% a 72,9% (10,40).

Por último, entre as limitações do nosso estudo devemos citar:

1. A impossibilidade de utilizar a eletromiografia como instrumento diagnóstico, pois é fato bastante conhecido que a prevalência das NPD varia de acordo com o critério utilizado para o seu diagnóstico (41). Nesse sentido inclusive há dificuldade de se compararem os diferentes estudos de prevalência, pois não existe um padrão ouro para o diagnóstico e nem um marcador único para monitorar a disfunção neuropática (42). Entretanto, podemos considerar que tanto a ADA (15) quanto a Academia Americana de Neurologia (43) são enfáticas em que a acurácia dos exames relativamente mais simples (combinação de dois ou mais sinais alterados no exame neurológico) é tão boa quanto à dos sistemas de escores mais complexos (Michigan, estudos de condução nervosa), para o diagnóstico da PNP em pesquisas epidemiológicas ou de campo. Além disso, EMG não avalia fibras C;
2. Nós sabemos que atualmente a PNP é classificada dentro das complicações crônicas microangiopáticas do DM. De modo que a relação entre a presença da PNP com as outras complicações microangiopáticas (nefropatia e retinopatia diabéticas) poderia ter sido realizada nos nossos pacientes;
3. Por se tratar de um estudo transversal, com uma amostra relativamente pequena (n = 100) e não aleatória, não podemos generalizar nossos resultados para o universo do DM1 ou do DM2. Pelos mesmos motivos, não pudemos estabelecer uma relação de causa e efeito entre PNPDC e NAC.
4. Na pesquisa da força muscular, não realizamos o *manual muscle test* onde se gradua a mesma de 0 a 5.

CONCLUSÕES

1. Os fenótipos das NPD apresentam distribuição heterogênea nos dois tipos principais de diabetes melito. A idade e o TDDM influenciam diferentemente no fenótipo das NPD dependendo do tipo de diabetes. Porém, a hiperglicemia crônica persiste como o único fator significativo e independente no fenótipo mais prevalente (PNPS) em ambos os grupos estudados.

2. Nossos dados estão de acordo com as evidências de que NAC parece seguir caminhos fisiopatológicos diferentes no DM1 e no DM2. Enquanto no DM1 NAC esteve mais associada ao TDDM e coexistiu com PNPS, no DM2 esta complicação apresentou maior dependência da hiperglicemia crônica (HbA1c) e esteve mais dissociada da PNPS.
3. Há uma relação entre PNPDC e NAC no DM1 que permanece significativa após eliminar as diferentes variáveis confundíveis, sugerindo que pode haver uma participação da disfunção autonômica na dor neuropática em pacientes com DM1 de longa evolução.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Profa. Dra. Ieda Therezinha Verreschi pelas críticas, sugestões e subsídios à análise estatística.

Declaramos não haver potencial conflito de interesse por parte dos autores.

REFERÊNCIAS

1. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural History of Peripheral Neuropathy in Patients with Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus. **N Engl J Med** 1995;333(2):89-94.
2. Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes Mellitus and the Nervous System. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1998;65(5):620-632.
3. Consensus Statement: Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. **Diabetes** 1988;37(7):1000-1004.
4. Auché MB. Des alterations des nerfs périphériques. **Arch Med Exp Anat Pathol** 1890;2:635.
5. Harati Y. Diabetic Neuropathies: Unanswered Questions. **Neurol Clin** 2007;25(1):303-317.
6. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. **Neurology** 1993;43(4):817-24.

7. Rolim LCSP, Sá JR, Chacra AR, Dib AS. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. **Arq Bras Cardiol** 2008;90(4):e23-e31.
8. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. **Muscle Nerve** 2003;27(6):646-661.
9. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation** 2007;115(3):387-97.
10. Tackmann W, Kaeser HE, Berger W, Rüeger AN, Violier E. Autonomic disturbances in relation to sensorimotor peripheral neuropathy in diabetes mellitus. **J Neurol** 1981;224(4):273-81.
11. Veves A, Young MJ, Manes C, Boulton AJ. Differences in peripheral and autonomic nerve function measurements in painful and painless neuropathy. A clinical study. **Diabetes Care** 1994;17(10):1200-2.
12. Consensus Statement: Diagnosis and Classification of Diabetes. **Diabetes Care** 2003;26(11):3160-67.
13. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Consensus Statement. Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. **Diabetes Care** 1988;11(7):592-97.
14. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy: autonomic nervous system testing. **Diabetes Care** 1992;15(Suppl.3):1095-1103.
15. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R et al. Diabetic Neuropathies. **Diabetes Care** 2005;28(4):956-62.
16. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. **Diabetes Care** 2003;26(5):1553-79.
17. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC and Sosenko JM. Diabetic Somatic Neuropathies. **Diabetes Care** 2004;27(6):1458-86.
18. Thomas PK. Metabolic neuropathy. *J R Coll Physicians Lon.* 1973;7(2):154.
19. Llewelyn JG, Tomlinson DR, Thomas PK. Diabetic Neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. **Peripheral Neuropathy**. 4th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. Vol 2. p.1951-1992.
20. Mustonen J, Uusitupa M, Mäntysaari M, Länsimies E, Pyörälä K, Laakso M. Changes in autonomic nervous function during the 4-year follow-up in middle-aged

- diabetic and nondiabetic subjects initially free of coronary heart disease. **J Inter Med** 1997; 241(3):227-235,1997.
21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). **Diabetologia** 1998;41(4):416-423.
 22. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. **Diabetologia** 1993;36(2):150-4.
 23. Dyck PJB, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. **Neurology** 1999;53(9):2113-21.
 24. Bastron JA and Thomas JE. Diabetic polyradiculopathy: clinical and electromyographic findings in 105 patients. **Mayo Clin Proc** 1981;56(12):725-32.
 25. O'Hare JA, Abuaisha F, Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. **Ir J Med Sci** 1994;163(3):132-35.
 26. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. **Diabetes** 2005;54(6):1615-25.
 27. Cameron NE, Cotter MA, Low PA. Nerve blood flow in early experimental diabetes in rats: relation to conduction deficits. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 1991;261(1):E1-E8.
 28. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Development and Progression of Neuropathy. **Ann Intern Med** 1995;122(8):561-68.
 29. Tesfaye S, Chatuverdi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C et als. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. **N Engl J Med** 2005;352(4):341-50.
 30. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. **Diabetes Care** 1992; 15(7):815-19.
 31. Sima AAF, Kamiya H. Diabetic neuropathy differs in type 1 and type 2 diabetes. **Ann N Y Ac Sci** 2006;1084(November):235-49.
 32. Vernino S, Wolfe GI. Antibody testing in peripheral neuropathies. **Neurol Clin** 2007;(1):29-46.

33. Naliboff BD, Rosenthal M. Effects of age on complications in adult onset diabetes. **J Am Geriatr Soc** 1989;37(9):838-842.
34. Maser RE, Steenkiste RA, Dorman JS et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. **Diabetes** 1989;38(11):1456-61.
35. Tsigos C, Reed P, Weinkove C, White A, Young RJ. Plasma norepinephrine in sensory diabetic polyneuropathy. **Diabetes Care** 1993;16(5):722-27.
36. Young RJ, Zhou YQ, Rodriguez E, et al. Variable relationship between peripheral somatic and autonomic neuropathy in patients with different syndromes of diabetic polyneuropathy. **Diabetes** 1986;35(2):192-7.
37. Lanting P, Faes TJC, Bertelsmann FW, Heimans JJ, van der Veen EA. Autonomic and somatic peripheral nerve function and the correlation with neuropathic pain in diabetic patients. **J Neurol Sci** 1989;94(1-3):307-17.
38. Young RJ, Macintyre CCA, Martyn CN, Prescott RJ, Ewing DJ, Smith AF et al. Progression of subclinical polineuropathy in Young patients with Type 1 diabetes: association with glycemic control and microangiopathy. **Diabetologia** 1986;29(3):156-61.
39. Toyry JP, Partanen JVS, Niskanen LK, Länsimies EA, Uusitupa MIJ. Divergent development of autonomic and peripheral somatic neuropathies in NIDDM. **Diabetologia** 1997;40(8):953-58.
40. Lluch I, Hernández A, Real JT, Morillas C, Tenés S. Sánchez C et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients with and without peripheral neuropathy. **Diabetes Res Clin Pract** 1998;42(1):35-40.
41. Green DA, Brown MJ, Braunstein SN, Schwartz SS, Ashbury AK, Winegrad AI. Comparison of clinical course and sequential electrophysiological tests in diabetics with symptomatic polyneuropathy and its implications for clinical trials. **Diabetes** 1981;30(2):139-47.
42. Horowitz SH. Criteria for the diagnosis of peripheral neuropathies. Is there a “gold standard”? (Editorial). **Occup Environ Med** 2002;59(7):425-26.
43. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT et al. Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. **Neurology** 2005;64(2):199-207.

TABELAS**Tabela 1:** Características demográficas e metabólicas dos indivíduos estudados (n=94), estratificados segundo o tipo de diabetes*.

	DM1 (n = 20)	DM2 (n = 74)	p
Idade (anos)	32,7 ± 11	56,9 ± 10,3	0,0001
Altura (m)	1,62 ± 0,14	1,63 ± 0,11	0,63
IMC (kg/m ²)	23,6 ± 3,8	28,4 ± 5,3	0,0005
TDDM (anos)	17,1 ± 9,7	10,4 ± 6,8	0,003
Sexo (% F)	55%	50%	0,69
HbA1c (%)	9,2 ± 2,2	8,4 ± 2,1	0,25

TDDM: Tempo de Diagnóstico do Diabetes Melito; HbA1c: Hemoglobina Glicada; IMC: Índice de Massa Corporal. *Dados expressos em média ± desvio-padrão ou em porcentagens.

Tabela 2: Prevalência e distribuição das Neuropatias Diabéticas (NPD) nos indivíduos portadores de diabetes melito do tipo 1 e do tipo 2 estudados *.

Tipos de NPD	DM1 (n = 20)	DM2 (n = 74)	p
NAC	12 (60%)	24 (32,4%)	0,024
STC	4 (20%)	14 (18,6%)	0,91
PNPS (PNPDC + PNPI)	16 (80%)	51 (68,9%)	0,29
NAC + PNPS (coexistência)	10/16 (62,5%)	17 / 51 (33,3%)	0,034
PNP Indolor (PNPI)	10 (50%)	6 (8,1%)	0,0001
PNP Dolorosa Crônica (PNPDC)	6 (30%)	45 (60,8%)	0,009
PNP Dolorosa Aguda	0 (0%)	3 (4,1%)	0,077
PDIC	1 (5%)	1 (1,3%)	0,47
MNP Craniana	0 (0%)	3 (4,1%)	0,077
Radiculoneuropatia Toracolombar	1 (5%)	3 (4,1%)	0,86
Amiotrofia Diabética	0 (0%)	3 (4,1%)	0,077
Formas Mistas	5 (25%)	18 (24,3%)	0,95

NAC: Neuropatia Autonômica Cardiovascular; PNPS: Polineuropatia Somática; MNP: Mononeuropatia; PNP: Polineuropatia; STC: Síndrome do Túnel do Carpo; PDIC: Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica. * Dados expressos em números de indivíduos e porcentagens.

Tabela 3: Regressão logística múltipla (“stepwise”) entre variáveis dependentes (NAC, PNPS e PNPDC) e as respectivas variáveis independentes que permaneceram significantes no modelo, nos portadores de diabetes melito dos tipos 1 e 2 estudados.

Variáveis Independentes e Significantes ($R^2 < 0,05$)		
Variável Dependente	DM1 (n = 20)	DM2 (n = 74)
NAC	TDDM (p = 0,03) PNPDC (p = 0,003)	HbA1c (p = 0,04)
PNPS	HbA1c (p = 0,04)	HbA1c (p = 0,04)
PNPDC	NAC (p = 0,019)	Idade (p = 0,0004)

NAC: Neuropatia Autonômica Cardiovascular; PNPS: Polineuropatia Somática; PNPDC: Polineuropatia Dolorosa Crônica; TDDM: Tempo de Diagnóstico; HbA1c: Hemoglobina Glicada.

CONSIDERAÇÕES

FINAIS

*“As verdades mais preciosas são
aquelas que se descobrem por
último. Mas as verdades mais
preciosas são os métodos..”*

*F. W. Nietzsche
(1844-1900)*

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo abordou a complicação mais sub-diagnosticada e impactante da evolução natural do diabetes melito. As neuropatias diabéticas constituem hoje a principal causa de amputação não traumática de membro inferior e a OMS estima que “alguém em algum lugar do mundo perde um membro inferior devido ao DM a cada 30 segundos” (26). Embora o prognóstico das NPD varie substancialmente conforme o tipo de síndrome neuropática, nas formas mais prevalentes (PNPS e NAC) a evolução costuma ser lenta e silenciosa até o aparecimento de complicações devastadoras: úlceras neuropáticas, gangrenas, amputações, impotência sexual, incontínências e disfunções cardíacas graves (1,2,24).

O diagnóstico precoce da PNPS e da NAC, através de um exame clínico-neurológico sistemático e de testes autonômicos, respectivamente, parece-nos imperativo não só como medida de saúde pública (custo-benefício), mas também por uma questão fisiopatológica muito atual. Hoje sabemos que PNPS e NAC são distúrbios degenerativos e progressivos que podem ser revertidos ou retardados, desde que diagnosticados a tempo (27).

Em recente publicação nacional (28) onde se analisaram os fatores associados à ulceração em diabéticos com anestesia táctil (monofilamento de 10 g), somente a ausência (ou diminuição) do *reflexo patelar* e o aumento do limiar de percepção vibratória no *maléolo medial* diferenciaram o grupo com e sem úlcera. Tais dados apóiam as evidências de que quanto maior a gravidade da PNP, maior o risco de ulceração e quando se detecta a anestesia tátil nos pés, em geral, o paciente apresenta um grau de PNP muito avançado. Portanto, os indivíduos com diabetes melito e alteração no exame de monofilamento (10 g) devem ser encarados como portadores de danos neurológicos graves e

irreversíveis, além do elevado risco de ulceração. Entretanto, em termos de diagnóstico precoce da PNPS, o monofilamento isolado apresenta baixa sensibilidade – em torno de 30% – (29) enquanto que a associação de dois testes alterados (vibratório e térmico, por exemplo) chega a 95% (30,31).

Outro aspecto importante confirmado em nosso estudo foi que apesar das marcantes diferenças entre os mecanismos etiopatogênicos do DM1 e do DM2, a hiperglicemia crônica (comum a ambos) é que desempenhou papel central no desenvolvimento da PNPS. O clássico estudo DCCT já havia mostrado uma redução de 60% na prevalência de PNP com o tratamento intensivo da hiperglicemia em pacientes com DM1 (32).

A prevalência de formas mistas de NPD (associação de PNP com uma neuropatia focal) em nossa casuística foi de 25% em ambos os tipos de DM. Esse fato está de acordo com a hipótese de que a PNP pode predispor a outras neuropatias (33) como, por exemplo, a síndrome do túnel do carpo. Ressaltamos a importância do diagnóstico diferencial entre os diferentes fenótipos de NPD no DM2 onde a heterogeneidade é maior do que no DM1. Condições como PDIC, amiotrofia diabética e mielopatias diversas devem ser sempre aventadas em diabéticos com déficits neurológicos assimétricos (principalmente motor ou proprioceptivo) bem como naqueles com uma evolução têmporo-espacial aguda (e também subaguda) ou com sinais de liberação piramidal, pois tais condições são passíveis de remissão com imunossupressores (12,34) ou mesmo com tratamento cirúrgico. Caso contrário podem deixar seqüelas graves e irreversíveis como pudemos observar em nossa casuística.

Chamou-nos a atenção no presente estudo que NAC e PNPI foram mais prevalentes no DM1 do que no DM2, apesar destes apresentarem controle

glicêmico semelhante. Aliás, o próprio DM1 constitui um fator de risco para PNP grave, conforme demonstrou estudo prospectivo de 7 anos (35). Apesar de poder haver sobreposição entre PNPI e PNPDC em um mesmo paciente (36), há também consenso na literatura de que ambas representam estágios dicotômicos na história natural da PNP diabética: a primeira ocorrendo nas fases mais avançadas e a segunda, nas iniciais (1,14,36).

Um aspecto ainda controverso na literatura atual refere-se à relação entre dor neuropática e neuropatia autonômica nos indivíduos diabéticos. Por um lado, há estudos mostrando uma correlação positiva entre dor neuropática e neuropatia autonômica em ambos os tipos de DM (37). Por outro lado, também há trabalhos onde não houve qualquer diferença, em relação à neuropatia autonômica, entre diabéticos com PNPDC e com PNPI (38).

Nossos dados mostram uma relação recíproca entre NAC e PNPDC somente no DM1. De fato, há estudos (39,40,41) mostrando que NAC está freqüentemente presente em pacientes portadores de DM1 com PNPDC e uma possível explicação poderia ser uma predileção do processo neuropático pelas fibras C (dor, térmica e fibras autonômicas) nesses pacientes. Inclusive há um estudo (39) onde se estabeleceu uma correlação positiva entre a severidade da dor neuropática em diabéticos com PNPDC e os níveis séricos de noradrenalina, sugerindo que pode haver lesão seletiva das fibras colinérgicas (principalmente parassimpáticas) e relativa preservação das fibras noradrenérgicas (simpático) na PNP dolorosa. Essa hipótese também justificaria porque alguns pacientes com PNPDC respondem bem à clonidina.

Um dos maiores desafios na abordagem dos portadores de neuropatia diabética refere-se à **dor neuropática crônica** que está presente em 16% a 27%

dos diabéticos em geral (42). Trata-se de condição de difícil tratamento e complexa, pois nos diferentes *trials* terapêuticos já publicados obtém-se uma melhora de, no máximo, 50% no escore de dor e mesmo assim, em somente 30% dos casos (12,42). Portanto, há necessidade de novas alternativas terapêuticas e, talvez mais importantes, de novas pesquisas sobre os mecanismos que levam à dor neuropática no DM a fim de tornar seu tratamento mais racional e menos empírico.

Finalmente, como hoje sabemos que NAC constitui um **duplo marcador** [de risco para macroangiopatia (43) e de mau prognóstico para microangiopatia (44)] e que, no DM1, suas manifestações sintomáticas ocorrem bem mais tardiamente do que no DM2 (3,4,12), vale a pena quantificar a deficiência autonômica através de testes objetivos e prospectivos (diagnóstico precoce e estadiamento) a fim de se identificarem os diabéticos mais jovens em riscos de DAC silenciosa, ICC, IRC e morte prematura (4,45-49). Mais importante ainda, todos os trabalhos sobre tratamento clínico mostram que NAC em suas fases iniciais (*incipiente ou intermediária*) pode ser revertida ou melhorada, porém nunca os casos de NAC avançada (*grave*) (45,50).

Em **suma**, PNPS e NAC são complicações freqüentes e progressivas na população de indivíduos diabéticos. O grande problema atual é que quando são detectadas apresentam-se em graus avançados e já tarde demais para se iniciar uma terapia preventiva ou mesmo curativa. Do ponto de vista da saúde pública e para um maior benefício dos pacientes diabéticos em termos de qualidade de vida, o diagnóstico precoce e racional das neuropatias diabéticas parecem-nos fundamentais a fim de se reduzir, futuramente, a morbi-mortalidade associada com o diabetes melito.

CONCLUSÕES

“Em ciência, nós aspiramos à verdade.

A verdade é um valor fundamental.

Mas trabalhamos sempre com novas hipóteses

conjecturais e não podemos alcançar a

certeza...

Portanto, a ciência nunca estará acabada.”

K. Popper

(1902-1994).

5 CONCLUSÕES

1. Pacientes diabéticos do tipo 2 com neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) apresentam um escore de calcificação arterial coronariana (CAC) maior em relação aos não portadores de NAC. Há necessidade de estudos coorte e com número razoável de pacientes a fim de esclarecer se existe alguma associação entre CAC e NAC e seu real valor preditivo em termos de eventos cardiovasculares no DM2.
2. A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma complicação precoce do DM e sua progressão está associada à considerável morbimortalidade e a um importante comprometimento da qualidade de vida dos indivíduos diabéticos. Atualmente, a detecção objetiva e precoce da NAC, através de testes autonômicos, é factível e imperativa dado que em suas fases iniciais (NAC incipiente) há tratamento eficaz para retardá-la ou mesmo revertê-la. A NAC grave (em fases avançadas) é irreversível e constitui um duplo marcador: tanto de risco cardiovascular (macroangiopatia) quanto de mau prognóstico para nefropatia (microangiopatia).
3. Os fenótipos clínicos das neuropatias diabéticas apresentam uma distribuição heterogênea nos dois tipos principais de diabetes melito em nossa casuística, embora no DM2 essa heterogeneidade seja maior.
4. A idade e o tempo de diagnóstico de DM (TDDM) influenciam diferentemente no fenótipo clínico das neuropatias conforme o tipo de diabetes (DM1 ou DM2). Entretanto, a hiperglicemia crônica persiste como

fator independente e significativo para o fenótipo mais prevalente (polineuropatia somática) em ambos os tipos de diabetes melito.

5. Neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) coexiste com a polineuropatia somática (PNPS) e está relacionada ao TDDM no DM1. Por outro lado, no DM2, NAC está mais dissociada da PNPS e sob maior influência da hiperglicemia crônica.

6. Em nossa casuística, no DM1, há uma relação mútua entre polineuropatia dolorosa crônica (PNPDC) e neuropatia autonômica cardiovascular. A disfunção autonômica poderia ter um papel na fisiopatologia da dor neuropática em pacientes com DM1 de longa evolução.

REFERÊNCIAS

*“We can have facts without thinking,
but we cannot have thinking without
facts”.*

*A. Einstein
(1879-1955)*

6 REFERÊNCIAS

1. Llewelyn JG, Tomlinson DR, Thomas PK. Diabetic Neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral Neuropathy*. 4th Ed. Philadelphia: **Elsevier Saunders 2005**. Vol 2. p.1951-1992.
2. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural History of Peripheral Neuropathy in Patients with Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus. **N Engl J Med 1995**;333(2):89-94.
3. Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes Mellitus and the Nervous System. **J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998**;65(5):620-632.
4. Rolim LCSP, Sá JR, Chacra AR, Dib AS. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. **Arq Bras Cardiol 2008**;90(4):e23-e31.
5. Marble A. John Rollo. **Diabetes 1956**;5(4):325-7.
6. Marchal de Calvi. **J Recherches sur les Accidents Diabétiques 1864**. Paris.
7. Ogle, JW. On disease of the brain as a result of diabetes mellitus. **St. George's Hosp Rep 1866**;1:157.
8. Bouchard, M. Sur la perte des réflexes tendineux dans le diabète sucre. **Progres Med 1884**;12:819.
9. Pavy, FW. Introductory address of the discussion of the clinical aspect of glycosuria. **Lancet 1885**;2:1085.
10. Leyden E. Die Entzündung der peripheren Nerven. **Deut Militar Zeitsch 1887**;17:49.
11. Auché MB. Des alterations des nerfs périphériques. **Arch Med Exp Anat Pathol 1890**;2:635.

12. Harati Y. Diabetic Neuropathies: Unanswered Questions. **Neurol Clin** 2007;25(1):303-17.
13. Thomas PK. Metabolic neuropathy. **J R Coll Physicians Lon.** 1973;7(2):154.
14. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC and Sosenko JM. Diabetic Somatic Neuropathies. **Diabetes Care** 2004;27(6):1458-86.
15. Sima AAF, Thomas PK, Ishii D, Vinik A. Diabetic neuropathies. **Diabetologia** 1997;40(Suppl 3):B74-B77.
16. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AL, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care** 2003;26(6):1895-901.
17. Luz, PL and Favarato D. A Disfunção Endotelial como Índice Prognóstico e Alvo Terapêutico. Capítulo 15 in: Luz PL, Laurindo FRM and Chagas ACP. **Endotélio e Doenças Cardiovasculares**. Primeira edição, Editora Atheneu, 2003, pg 203-220.
18. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis, epidemiology, pathophysiology and management. **JAMA** 2002;287(19):2570-2581.
19. Berk BC, Abe JI, Min W, Surapisitchat J, Yan C. Endothelial atheroprotective and anti-inflammatory mechanisms. **Ann N Y Acad Sci** 2001;947(Dec):93-109.
20. Burke AP, Weber DK, Kolodgie FD, Farb A, Taylor AJ, Virmani R. Pathophysiology of Calcium Deposition in Coronary Arteries. **Herz** 2001;26(4):239-44.
21. Nallamothu BK, Saint S, Bielak LF, Sonnad SS, Peyser PA, Rubenfire M, Fendrick AM. Electrom-Beam Computed Tomography in the Diagnosis of Coronary Arterial Disease. A Meta-Analysis. **Arch Intern Med** 2001;161(6):833-38.

22. Wolfe ML, Iqbal N, Geffer W, Mohler ER 3rd, Rader DJ, Reilly MP. Coronary Artery Calcification at Electrom Beam Computed Tomography is Increased in Asymptomatic Type 2 Diabetics Independent of Traditional Risk Factors. **J Cardiovasc Risk** 2002;9(6):369-76.
23. Colhoun HN, Francis DP, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The Association of Heart-Rate Variability With Cardiovascular Risk Factors and Coronary Artery Calcification. **Diabetes Care** 2001;24(6):1108-1114.
24. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. **Neurology** 1993;43(4):817-24.
25. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. **Muscle Nerve** 2003;27(6):646-661.
26. The Lancet (Editorial). Putting feet first in diabetes. **Lancet** 2005;366(November 12):1674.
27. Zochodne DW. Diabetes Mellitus and the Peripheral Nervous System: Manifestations and Mechanism. **Muscle Nerve** 2007;36(August):144-166.
28. Porciúncula MVP, Rolim LCSP, Garofolo L, Ferreira SRG. Análise de Fatores Associados à Ulceração de Extremidades em Indivíduos Diabéticos com Neuropatia Periférica. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2007;51(7):1134-42.
29. McGill M, Molyneaux L, Spencer R, Heng LF, Yue DK. Possible sources of discrepancies in the use of the Semmes-Weinstein monofilament. Impact on prevalence of insensate foot and workload requirements. **Diabetes Care** 1999; 22:598-602.
30. Horowitz SH. Criteria for the diagnosis of peripheral neuropathies. Is there a "gold standard"? (Editorial). **Occup Environ Med** 2002;59(7):425-26.

31. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT et al. Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. **Neurology** 2005;64(2):199-207.
32. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1993;329:977-986.
33. Tracy JA, Dyck PJB. The Spectrum of Diabetic Neuropathies. **Phys Med Rehabil Clin N Am.** 2008;19:1-26.
34. Said G. Diabetic Neuropathy – a review. **Nature Clinical Practice Neurology** 2007;3(6):331-40.
35. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. **Diabetes Care** 1999;22:1479-86.
36. Sorensen L, Molyneaux, Yue DK. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. **Diabetes Res Clin Pract** 2002;57(1)45-51.
37. Tackmann W, Kaeser HE, Berger W, Rüeger AN, Violier E. Autonomic disturbances in relation to sensorimotor peripheral neuropathy in diabetes mellitus. **J Neurol** 1981;224(4):273-81.
38. Veves A, Young MJ, Manes C, Boulton AJ. Differences in peripheral and autonomic nerve function measurements in painful and painless neuropathy. A clinical study. **Diabetes Care** 1994;17(10):1200-2.
39. Tsigos C, Reed P, Weinkove C, White A, Young RJ. Plasma norepinephrine in sensory diabetic polyneuropathy. **Diabetes Care** 1993;16(5):722-27.

40. Young RJ, Zhou YQ, Rodriguez E, et al. Variable relationship between peripheral somatic and autonomic neuropathy in patients with different syndromes of diabetic polyneuropathy. **Diabetes** 1986;35(2):192-7.
41. Lanting P, Faes TJC, Bertelsmann FW, Heimans JJ, van der Veen EA. Autonomic and somatic peripheral nerve function and the correlation with neuropathic pain in diabetic patients. **J Neurol Sci** 1989;94(1-3):307-17.
42. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? **Diabetes Care** 2008;31(Suppl 2):S255-61.
43. Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio We, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. **Diabetes** 2002;51(12):3524-31.
44. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 2006;29(2):334-9.
45. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation** 2007;115(3):387-97.
46. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy: autonomic nervous system testing. **Diabetes Care** 1992;15(Suppl.3):1095-1103.
47. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R et al. Diabetic Neuropathies. **Diabetes Care** 2005;28(4):956-62.
48. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. **Diabetes Care** 2003;26(5):1553-79.
49. Vinik AI. Neuropathies in children and adolescents with diabetes: the tip of the iceberg (*Editorial*). **Pediatric Diabetes** 2006;7(6):301-304.

-
50. Burger AJ, Weinrauch LA, D`Elia JA, Aronson D. Effects of glycemic control on heart rate variability in type 1 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. **Am J Cardiol** 1999;84(6):687-91.


ANEXOS

"Facts are sacred, opinions are free."

C. P. Scott (jornalista inglês)

7 ANEXOS

Anexo 1: CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

	Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina	Comitê de Ética em Pesquisa Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
	<hr/>	

São Paulo, 26 de setembro de 2003
CEP Nº 1011/03


Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a): LUIZ CLEMENTE DE SOUZA PEREIRA ROLIM
Disciplina/Departamento: Endocrinologia/Medicina
Ref.: Projeto de Pesquisa
Relação da disfunção endotelial com a neuropatia autonômica cardíaca no diabetes melito do tipo 1

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto acima.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **24/03/04**

Atenciosamente,



Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."

Rua Botucatu, 572 - 1o andar - CEP 04023-062 - São Paulo/Brasil
Tel.: (11) 5571.1062 Tel/Fax 5539.7162

Anexo 2: TCLE**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
CENTRO DE DIABETES****A. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:****A.1. Nome do paciente:** _____ **Iniciais:** _____**B. DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA:**

Por favor, leia atentamente estas informações e não tenha nenhum receio de perguntar para esclarecer qualquer dúvida a respeito. A formulação desse documento foi realizada para informá-lo(a) sobre os procedimentos necessários para alcançar o objetivo deste estudo.

B.1. Título do estudo:

RELAÇÃO DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL COM A NEUROPATIA AUTÔNOMICA CARDÍACA NO DIABETES MELITO

B.2. Médico responsável:

Dr. Luiz Clemente de Souza Pereira Rolim

B.3. Duração da pesquisa:

A duração da sua participação neste estudo será de aproximadamente 4 meses.

C. EXPLICAÇÕES AO PACIENTE SOBRE A PESQUISA:**C.1. Justificativa e objetivos da pesquisa:**

A pesquisa foi preparada com o objetivo de descrever a *Neuropatia Autônoma Diabética* ou “neurite diabética” (para saber se você tem ou não esta complicação do diabetes) bem como a *Função Endotelial Braquial* (“como estão funcionando os vasos do corpo por dentro”).

O excesso de açúcar no sangue prejudica muito os nervos (*neurite diabética*) provocando dores nos pés e alterações dos batimentos do coração e da pressão do sangue: tonturas ao levantar-se, fraqueza e cansaço ao realizar exercícios. Pressão do sangue é a força gerada pela contração do coração para manter adequada e constante a circulação do sangue através dos vasos. Os nervos são estruturas parecidas com fios elétricos que transmitem a sensibilidade e desencadeiam os movimentos do corpo ou controlam funções involuntárias (que independem da vontade como o batimento cardíaco e a evacuação). A neurite diabética constitui a complicação mais freqüente e perigosa do diabetes, pois é silenciosa e quando dá sintomas pode ser tarde demais. A neurite é também um fator de risco para doenças do coração e colabora com a redução da qualidade de vida. Como ela é muito comum, justifica-se um esforço para detectá-la e tratá-la precocemente.

A aterosclerose ou “*endurecimento dos vasos*” também é freqüente tanto em diabéticos do tipo 1 quanto do tipo 2 e costuma ser progressiva. O grande problema é que infelizmente ela só é percebida quando já está em grau avançado (tardamente). Graças aos pesquisadores, nos últimos anos, desenvolveram-se 2 exames: um chamado *estudo da função endotelial braquial* que detecta a aterosclerose muito mais cedo (nesta fase precoce chamamos a aterosclerose de *disfunção endotelial*) e outro chamado *ultra-som de carótidas*.

C.2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos:

Se você concordar em participar deste estudo, será submetido aos seguintes procedimentos:

C.2.1. O primeiro procedimento do estudo consistirá numa fase de compensação do seu diabetes. Nesta fase inicial, você será avaliado no ambulatório do Centro de Diabetes da UNIFESP/EPM, quinzenalmente, com a medida do açúcar do sangue. Para completar a avaliação pré-estudo, você realizará exames de sangue rotineiros (por punção de uma veia no braço e retirando 10 ml de sangue ou 2 colheres de sopa), urina de 12 horas noturnas, fundo de olho e um exame neurológico completo.

C.2.2. O segundo exame será a avaliação da função endotelial braquial e do espessamento médio-intimal das artérias carótidas. Você fará um ultra-som (US) com Doppler de 1 artéria no antebraço e no pescoço visando estudar e detectar alterações precoces em seus vasos. Todos

estes exames (Ultra-som) são externos (na pele) e não invasivos, isto é, sem riscos de contaminação e sem necessidade de puncionar veias. Você também não necessitará ficar internado para realizar quaisquer exames, pois são todos de rotina ambulatorial.

C.3. Desconfortos e riscos esperados:

Os pesquisadores verificaram que, em condições similares de protocolo de estudo, raramente os pacientes que participaram das pesquisas referiram algum problema. Esta pesquisa tem risco muito baixo para o paciente. A probabilidade de que você sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo é mínima.

C.4. Benefícios:

Para o benefício dos pacientes e do ponto de vista da saúde pública, o diagnóstico precoce tanto da “neurite diabética” como da aterosclerose (ou “endurecimento dos vasos”) são fundamentais para que possamos reduzir a incidência das complicações do diabetes. A detecção não invasiva (externa) e precoce de alterações nos nervos e nos vasos pode ser de grande ajuda para você e para os diabéticos em geral.

D. ESCLARECIMENTOS SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

D.1. Confidencialidade:

A menos que sejam requeridos judicialmente, apenas os examinadores pesquisadores terão acesso aos dados do estudo que identifiquem seu nome. Nenhuma publicação o identificará. Você tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais desta pesquisa. Os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para pesquisa.

D.2. Despesas:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

D.3. Participação voluntária:

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar bem como desistir do mesmo a qualquer momento, antes ou durante o período de estudo, sem qualquer prejuízo de seu tratamento. Por outro lado, sua participação no estudo poderá ser interrompida, sem seu prévio consentimento, pelo médico, caso você não siga as orientações fornecidas ou por problemas administrativos.

E. INFORMAÇÕES PARA CONTATO EM CASO DE QUAISQUER INTERCORRÊNCIAS:

Em qualquer etapa deste estudo, o pesquisador irá esclarecer todas as suas dúvidas, sua participação, seus direitos e este termo de consentimento. Você deverá contatar o Dr. L. Clemente S. P. Rolim no seguinte endereço: Centro de Diabetes da EPM/UNIFESP: R. Coronel Lisboa, 826; Fone: (011) 50850199 ou no celular: 81989718. Se você tiver alguma dúvida ou consideração sobre a ética desta pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) – R. Botucatu, 572 – 1º. Andar – cj. 14; Fone: 5571-1062, FAX: 5539-7162, E-mail: cepunifesp@epm.br

F. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO:

Eu discuti com o Dr. L. Clemente S.P. Rolim sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Declaro que concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido ou no meu atendimento neste serviço.

_____ Data ____/____/____
Assinatura do paciente / representante legal

_____ Data ____/____/____
Assinatura da testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento deste paciente ou representante legal para participação neste estudo.

_____ Data ____/____/____
Assinatura do pesquisador principal e carimbo

Anexo 3: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 3

From: [ABE&M - editores](mailto:appscielo@bireme.org)
<appscielo@bireme.org>

reply-to: [ABE&M - editores](mailto:abem52@gmail.com) hide details Sep 23 Reply Filter Assistant
<abem52@gmail.com>

To: "I. clemente sp rolim"
<rolim777@gmail.com>

Date: Tue, Sep 23, 2008 at 4:56 PM

Subject: [ABEM] Agradecimento pela submissão

I. clemente sp rolim,

Agradecemos a submissão do seu manuscrito "HETEROGENEIDADE NO FENÓTIPO CLÍNICO DAS NEUROPATIAS ENTRE INDIVÍDUOS PORTADORES DE DIABETES MELITO DO TIPO 1 E DO TIPO 2." para Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. Através da interface de administração do sistema, utilizado para a submissão, será possível acompanhar o progresso do documento dentro do processo editorial, bastando logar no sistema localizado em:

URL_Manuscrito:

<http://submission.scielo.br/index.php/abem/author/submission/5382>

Login: rolim777

ou pelo endereço: <http://www.abem-sbem.org.br>

.

Em caso de dúvidas, envie suas questões para este email. Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de transmitir ao público seu trabalho.

ABE&M – editores

Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia

Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia

<http://submission.scielo.br/index.php/abem>

Anexo 4: Dados do artigo 3**Fenótipos das neuropatias no DM1**

	NOME	IDADE (anos)	HBA1c (%)	T. DIAG. (anos)	IMC (kg/m ²)	PESO (kg)	ALTURA (m)	SEXO	TIPO NEUROPATIA
1	SSA	36	----	14	20	60.9	1.74	M	Radiculopatia Troncular + NAC
2	ECQ	18	13.5	5	20	56.3	1.68	F	NAC + PNP Indolor c/ Déficit
3	DSB	16	6.8	5	30	89	1.71	M	PDIC
4	EG	63	8.6	40	25.3	76.5	1.74	M	PNP Indolor C/ Déficit + NAC + Charcot
5	RSC	37	7.7	10	21.5	62.2	1.77	M	PNP Indolor c/ Déficit + Charcot
6	EM	37	10.2	7	23.1	98	1.77	M	PNP Dolorosa Crônica (PNPD Cr.)
7	ANS	24	9.8	21	20.7	43.6	1.45	F	PNP Indolor c/ Deficit e STC bilateral
8	ALD	34	8.4	20	30.6	67.5	1.50	F	PNPD Cr. + STC
9	AMR	21	6.0	----	22.9	50.5	1.51	F	PNP Indolor c/ Deficit, NAC incipiente
10	CPVMS	42	7.2	15	25.1	65.5	1.62	F	PNPD Cr.
11	ECR	29	8.5	15	25.7	67.0	1.63	F	PNP Indolor c/ Deficit., STC bilateral
12	FMD	35	----	19	24.3	47.7	1.4	F	PNPD Cr.+ NAC + STC
13	MSL	25	9.4	23	23	46	1.42	F	NAC
14	MJM	40	----	13		62.3		M	PNPD Cr. + NAC
15	MAAV	39	10.6	15	24.5	51.6	1.46	F	PNP Indolor c/ Deficit + NAC
16	RTJ	45	8.1	33	20.7	64.4	1.76	M	PNP Indolor c/ Deficit + NAC
17	SLNS	25	7.5	14				F	PNP Indolor c/ Deficit + NAC
18	SON	22	----	13	22.8	57.0	1.60	M	NAC
19	WF	40	10.4	28	18.5	52.0	1.68	M	PNPD Cr.
20	WMS	25	12.4	21	21.9	52.7	1.56	M	PNP Indolor c/ Déficit.+ NAC

Fenótipos das neuropatias no DM2

	NOME	IDADE (anos)	HBA1c (%)	T. DIAG. (anos)	IMC (kg/m ²)	PESO (kg)	ALTURA (m)	SEXO	TIPO NEUROPATIA
1	LSG	65	8,50	18	35,6	89	1,59	F	PNP Dolorosa Crônica (PNPD Cr.)
2	GVC	67	8,90	9	35,4	74,2	1,475	F	PNPC Cr.
3	WL	57	10,80	6	28,4	91	1,81	M	PNPD Cr.
4	MHCM	55	7,40	22	32	70,5	1,5	F	PNPD Cr.
5	NMCVS	55	8,90	27	36,9	88,7	1,58	F	PNPD Cr.
6	MK	51	10,80	15	34,5	82,9	1,58	F	PNPD Cr.
7	RL	59	6,30	6	28	87	1,77	M	PNPD Cr.
8	MFAO	80	6,20	12	28,9	66,6	1,53	F	PNPD Cr.
9	MABO	52	12,20	14	25	62,6	1,59	F	PNPD Cr.+ NAC
10	VNC	53	7,50	23	23,6	52	1,51	F	PNPD Cr.
11	ABEO	41	----	5	24	67,2	1,7	M	PNPD Cr. + NAC
12	MLBS	61	6,2	21	----	71	----	F	PNPD Cr. + NAC
13	ACL	63	4,9	5	----	80	----	M	PNP Dolorosa Aguda
14	LSL	53	----	7	28,5	75,7	1,63	F	STC + NAC
15	ILJ	50	8,2	6	23	69	1,76	M	Radiculopatia +NAC
16	EVS	51	10,6	7	31,7	85,6	1,65	M	NAC + PNPD Cr.
17	LD	72	8,4	3	24,7	79,2	1,79	M	PNP Dolorosa Aguda + NAC
18	AAF	57	9,2	15	----	----	1,6	F	PNPD Cr.
19	JGS	57	----	6	----	57,5	----	M	PNPD Cr.
20	JAA	56	4,2	5	----	74	----	M	NAC + Radiculopatia Troncular
21	CNP	77	12,5	20	----	68	----	F	PNPD Cr.
22	AGS	46	10,2	3	----	73,5	----	M	NP Hiperglicêmica
23	JO	57	----	10	----	----	----	M	NAC + PNPD Cr.
24	JRO	50	8,2	4	24	76	1,78	M	PNP Indolor c/ Déficit
25	JJC	79	10,1	29	----	70	----	M	PNPD Cr.
26	LR	76	7,6	5	----	96	----	M	PNPD Cr.
27	NN	59	8,5	0,25	23	66,5	1,7	M	NAC
28	MFR	53	8,2	8	25	67,9	1,68	M	PNPD Cr.
29	SMF	49	----	11	----	58,9	----	F	PNPD Cr.
30	ITP	67	8,4	13	24,4	58,1	1,54	F	PNPD Cr. + NAC
31	LRK	66	9,3	11	30	68,2	1,52	F	PNPD Cr. + NAC
32	RSN	52	7,5	----	26,2	63	1,56	F	STC + Oftalmoplegia Diabética (6 par)
33	SMG	43	6,3	11	41,6	104	1,59	F	Oftalmoplegia Diabética (6 par)
34	JMB	55	9,5	17	22,3	58	1,62	M	PNP D Cr.
35	JVS	66	7,7	1	21	50,4	1,58	M	PNP D Cr.
36	MAC	71	9,2	22	28,5	63	1,49	F	PNP D Cr.+ NAC
37	ELS	70	----	20	26,4	93	1,76	M	PNP D Cr.+ NAC
38	ALM	51	7,2	15	33	86	1,62	F	STC.
39	CRC	35	9,1	10	34,7	97,5	1,61	F	Amiotrofia Diabética
40	CACC	49	8,2	10	32,2	91	1,68	M	PNPD Cr.+ NAC

	NOME	IDADE (anos)	HBA1c (%)	T. DIAG. (anos)	IMC (kg/m ²)	PESO (kg)	ALTURA (m)	SEXO	TIPO NEUROPATIA
41	CGP	46	9,7	3	42	113,5	1,67	M	PNP Ind. c/ Deficit
42	DLB	21	10,0	5	34,4	124	1,9	M	PDIC
43	JAB	58	9,3	14	28,2	84,6	1,74	M	PNPD Cr.+ NAC
44	JAA	56	6,3	5	----	93,8	----	M	NAC + Radiculopatia Troncular
45	JGS	57	7,8	6	----	57,5	----	M	PNPD Cr.
46	JRO	50	8,2	4	24,5	76	1,78	M	PNP Indolor c/ Déficit
47	JVS	66	7,2	1	21	50,4	1,58	M	PNP Diabética
48	JLV	53	6	4	27,2	68	1,6	F	PNPD Cr.
49	LOM	42	8,5	10	----	99	----	M	NAC
50	LSL	53	9,5	7	----	75	----	F	NAC, STC bilateral
51	LPS	65	10,8	10	36,2	90,6	1,65	F	PNPD Cr., STC bilateral
52	LD	72	----	5	24,7	79,2	1,79	M	PNPD Cr. + NAC
53	LRK	66	7,6	11	29,6	68,2	1,52	F	PNPD Cr., NAC , STC
54	MFR	53	8,4	8	24,2	67,9	1,68	M	PNPD Cr.
55	OSD	72	7,9	4	27,2	75,1	1,66	M	PNPD Cr.
56	MCR	60	10,2	26	32,2	64,5	1,44	F	PNPD Cr. + NAC
57	MGS	----	7,6	11	26,2	63	1,55	F	STC.
58	MABO	52	7,8	14	----	67,5	----	F	PNPD Cr. + NAC + STC.
59	MISA	47	7,5	10	27,7	63,8	1,54	F	PNP Dolorosa Aguda
60	MEP	50		16	30,2	66,2	1,48	F	STC bilateral
61	NSR	66	8,5	15	----	70,3	----	F	PNPD Cr.
62	NQ	59	9,7	3	29,4	67,7	1,52	F	NP Hiperglêmica + STC Bilateral
63	OSC	63	----	4	19,2	51,5	1,64	M	Amiotrofia Diabética
64	RSC	50	6,3	4	29,1	74,5	1,6	F	PNP diabética
65	RL	60	8,7	5	29,6	89	1,74	M	PNPD Cr.
66	RSSN	43	8,9	13	29,2	81,9	1,7	M	PNP Indolor c/ Deficit + STC
67	SFL	57	----	23	----	----	1,72	M	PNPD Cr.
68	SMF	49	12,1	11	----	58,9	----	F	PNPD Cr. + NAC
69	TCM	50	----	10	16,5	37,1	1,5	F	PNPD Cr. + STC
70	VNC	53	7,8	1	----	----	----	F	STC
71	VB	62	----	2	----	----	----	M	PNPD Cr.
72	VDG	67	8,1	14	23,78	63	1,63	F	PNPD Cr.
73	ZMS	53	9,3	7	30,29	63,6	1,45	F	STC
74	PSAS	46	6,5	0,5	30	95	1,77	M	Amiotrofia + NAC

Coexistência das neuropatias no DM1

	NOME	IDADE (anos)	T. Diag. (anos)	NAC	PNP dolorosa	PNP Indolor	PNPS	STC
1	SSA	36	14	1	0	0	0	0
2	ECQ	18	5	1	0	0	0	0
3	DSB	16	5	0	0	0	0	0
4	EG	63	40	1	0	1	1	0
5	RSC	37	10	0	0	1	1	0
6	EM	37	7	0	1	0	1	0
7	ANS	24	21	0	0	1	1	1
8	ALD	34	20	0	1	0	1	1
9	AMR	21	0	1	0	1	1	0
10	CPVMS	42	15	0	1	0	1	0
11	ECR	29	15	0	0	1	1	1
12	FMD	35	19	1	1	0	1	1
13	MSL	25	23	1	0	0	0	0
14	MJM	40	13	1	1	0	1	0
15	MAAV	39	15	1	0	1	1	0
16	RTJ	45	33	1	0	1	1	0
17	SLNS	25	14	1	0	1	1	0
18	SON	22	13	1	0	0	0	0
19	WF	40	28	0	1	0	1	0
20	WMS	25	21	1	0	1	1	0

Coexistência das neuropatias no DM2

	NOME	IDADE (anos)	T. Diag. (anos)	NAC	PNP dolorosa	PNP Indolor	PNPS	STC
1	LSG	65	18	0	1	0	1	0
2	GVC	67	9	0	1	0	1	0
3	WL	57	6	0	1	0	1	0
4	MHCM	55	22	0	1	0	1	0
5	NMCVS	55	27	0	1	0	1	0
6	MK	51	15	0	1	0	1	0
7	RL	59	6	0	1	0	1	0
8	MFAO	80	12	0	1	0	1	0
9	MABO	52	14	1	1	0	1	0
10	VNC	53	23	0	1	0	1	0
11	ABEO	41	5	1	1	0	1	0
12	MLBS	61	21	1	1	0	1	0
13	ACL	63	5	0	0	0	0	0
14	LSL	53	7	1	0	0	0	1
15	ILJ	50	6	1	1	0	1	0
16	EVS	51	7	1	1	0	1	0
17	LD	72	3	1	0	0	0	0
18	AAF	57	15	0	1	0	1	0
19	JGS	57	6	0	1	0	1	0
20	JAA	56	5	1	0	0	0	0
21	CNP	77	20	0	1	0	1	0
22	AGS	46	3	0	0	0	0	0
23	JO	57	10	1	1	0	1	0
24	JRO	50	4	0	0	1	1	0
25	JJC	79	29	0	1	0	1	0
26	LR	76	5	0	1	0	1	0
27	NN	59	0,25	1	0	0	0	0
28	MFR	53	8	0	1	0	1	0
29	SMF	49	11	0	1	0	1	0
30	ITP	67	13	1	1	0	1	0
31	LRK	66	11	1	1	0	1	0
32	RSN	52		0	0	0	0	1
33	SMG	43	11	0	0	0	0	0
34	JMB	55	17	0	1	0	1	0
35	JVS	66	1	0	1	0	1	0
36	MAC	71	22	1	1	0	1	0
37	ELS	70	20	1	1	0	1	0
38	ALM	51	15	0	0	0	0	1
39	CRC	35	10	0	0	0	0	0
40	CACC	49	10	1	1	0	1	0

	NOME	IDADE (anos)	T. Diag. (anos)	NAC	PNP dolorosa	PNP Indolor	PNPS	STC
41	CGP	46	3	0	0	1	1	0
42	DLB	21	5	0	0	0	0	0
43	JAB	58	14	1	1	0	1	0
44	JAA	56	5	1	0	0	0	0
45	JGS	57	6	0	1	0	1	0
46	JRO	50	4	0	0	1	1	0
47	JVS	66	1	0	0	0	0	0
48	JLV	53	4	0	1	0	1	0
49	LOM	42	10	1	0	0	0	0
50	LSL	53	7	1	0	0	0	1
51	LPS	65	10	0	1	0	1	1
52	LD	72	5	1	1	0	1	0
53	LRK	66	11	1	1	0	1	1
54	MFR	53	8	0	1	0	1	0
55	OSD	72	4	0	1	0	1	0
56	MCR	60	26	1	1	0	1	0
57	MGS	57	11	0	0	0	0	1
58	MABO	52	14	1	1	0	1	1
59	MISA	47	10	0	0	0	0	0
60	MEP	50	16	0	0	0	0	1
61	NSR	66	15	0	1	0	1	0
62	NQ	59	3	0	0	0	0	1
63	OSC	63	4	0	0	0	0	0
64	RSC	50	4	0	0	0	0	0
65	RL	60	5	0	1	0	1	0
66	RSSN	43	13	0	0	1	1	1
67	SFL	57	23	0	1	0	1	0
68	SMF	49	11	1	1	0	1	0
69	TCM	50	10	0	1	0	1	1
70	VNC	53	1	0	0	0	0	1
71	VB	62	2	0	1	0	1	0
72	VDG	67	14	0	1	0	1	0
73	ZMS	53	7	0	0	0	0	1
74	PSAS	46	0,5	1	0	0	0	0

ABSTRACT

“...el hacer las cosas bien importa más que el hacerlas.”

Um poeta de Castilha

CLINICAL HETEROGENEITY OF DIABETIC NEUROPATHIES AMONG PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

ROLIM, LCSP. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 2008.

Context: Diabetic neuropathies (DNP) are a common, polymorphic, and debilitating complication of diabetes mellitus, albeit they are also mostly underdiagnosed. **Aims:** to evaluate the heterogeneity of diabetic neuropathy (DNP) phenotypes between type 1 (DM1) and type 2 (DM2) DM patients. **Design:** Seventy four DM2 and twenty DM1 patients were evaluated sequentially at Neuropathy Section of the Diabetes Center at Universidade Federal de São Paulo according to age (years), elapsed time since diagnosis of DM (TDM) (years), BMI (kg/m^2), A1C (HPLC, nr: 3.5% to 6.8%) and DNP type [somatic polyneuropathy (SPNP), cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) and focal neuropathies, according to the American Diabetes Association position statement (2005)]. **Results:** DM1 group was younger [age: 32.7 ± 11.0 years vs. 56.9 ± 10.3 years ($p = 0.0001$)], leaner [BMI: 23.6 ± 3.85 kg/m^2 vs. 28.4 ± 5.3 kg/m^2 ($p = 0.0005$)], and longer TDM [17.1 ± 9.7 years vs. 10.4 ± 6.8 years ($p = 0.003$)] than DM2. A1C was similar between groups [9.2 ± 2.2 % vs. 8.4 ± 2.1 %; ns]. The CAN (60% vs 32.4%; $p = 0.02$), painless PNP (50% X 8.1%; $p = 0.0001$) and the coexistence between CAN and SPNP were more common (62.5% vs 33.3%; $p = 0.034$) in DM1 patients. On the other hand, chronic painful polineuropathy (CPPN) was more prevalent in DM2 than in DM1 (60.8 vs. 30.0%; $p=0.009$). Logistic regression analysis showed A1C as the sole independent variable related to SPNP ($p = 0.04$) in both groups, whereas age ($p = 0.0004$) was related to CPPN only in DM2. In DM1 group, CPPN ($p=0.003$) and TDM (0.03) were independent variables to predict CAN. **Conclusions:** 1. There is a diversity of DNP phenotypes for both types of DM; 2. Age and TDM can affect differently DNP phenotypes according to DM types. However, A1C is an independent and significant factor associated to the most prevalent DNP phenotype (SPNP) in both types of diabetes; 3. In DM1, CAN is more associated to TDM and CPPN; whereas, in DM2, it is more dependent on A1C; 4. There is a relation between CPPN and CAN in DM1.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)