

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Prevalência de efeito avental branco e hipertensão mascarada e sua associação com
parâmetros ecocardiográficos em pacientes diabéticos hipertensos**

Aluna: Liana Farias Leiria

Professores Orientadores:

Dr. Miguel Gus

Dra. Beatriz D'Agord Schaan

Porto Alegre, agosto de 2012.

**“A sabedoria é a meta da alma humana;
mas a pessoa, à medida em que em
seus conhecimentos avançam,
vê o horizonte do desconhecido
cada vez mais longe.”**

Heraclito, 540 AC

AGRADECIMENTOS

Ao orientador prof. Dr. Miguel Gus, pela disponibilidade, por ter aceito e acreditado nessa proposta.

À co-orientadora prof. Dra. Beatriz D'Agord Schaan, pela orientação construtiva em todo o meu trajeto acadêmico.

Ao colega e amigo Mateus Severo, pelo incentivo inicial e pelo auxílio para que o trabalho se concretizasse.

À colaboradora Priscila Ledur, pelo auxílio, empenho e paciência incondicionais. Aos demais colaboradores, que tanto se dedicaram a esse trabalho: Alexandre Becker, Fernanda Aguiar e Daniela Massierer.

À ecocardiografista Valéria Freitas, pelo apoio técnico.

À dedicada secretária Sirlei Reis, pelo profissionalismo.

Aos pacientes, pela disponibilidade e credibilidade no trabalho.

À minha família, Roberto, Jaine e Luísa, que propiciaram as ferramentas para que eu construísse o caminho até aqui, e pelos ensinamentos que permanecerão.

Ao meu marido, Felipe, pelo incentivo, paciência e abnegações; pelo apoio e auxílio; por acreditar e me fazer crer na minha capacidade.

Aos meus amigos, que estiveram ao meu lado no decorrer da jornada.

Muito obrigada.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	5
INTRODUÇÃO.....	6
1. MAPA COMO INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO.....	9
2. AVALIAÇÃO PRESSÓRICA POR MEDIDA EM CONSULTÓRIO E POR MAPA: ASSOCIAÇÃO COM DANO EM ÓRGÃOS-ALVO.....	11
2.1 Hipertrofia ventricular Esquerda.....	12
2.2 Disfunção diastólica.....	15
2.3 Ecocardiograma na avaliação da hipertrofia ventricular esquerda e da função diastólica.....	16
2.4 Microalbuminúria.....	19
3. JUSTIFICATIVA.....	21
4. OBJETIVOS.....	23
5. BIBLIOGRAFIA.....	24
ARTIGO ORIGINAL PARA PUBLICAÇÃO.....	33
ANEXOS.....	67

ABREVIATURAS

HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
MAPA	Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial
SAB	Síndrome do Avental Branco
EAB	Efeito Avental Branco
HM	Hipertensão Mascarada
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
DAC	Doença Arterial Coronariana
TRIV	Tempo de Relaxamento Isovolumétrico
EQU	Exame Qualitativo de Urina

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) associa-se com o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), estimando-se sua prevalência em 30% dos pacientes no momento do diagnóstico do DM2 e em até 73% durante o curso clínico da doença [1,2]. Os pacientes hipertensos que também apresentam DM2 possuem um risco duas vezes maior para a ocorrência de eventos cardiovasculares quando comparados àqueles sem diabetes [3].

Estudo transversal de base populacional desenvolvido em Porto Alegre, RS, que analisou 1007 mulheres, demonstrou forte associação entre HAS e DM2, o que determinou um risco 8,5 vezes maior para a presença de doença cardiovascular [4]. A associação entre essas duas condições ocorre de forma mais relevante na presença de nefropatia diabética, desde suas fases iniciais [5], mas, como acima reportado, não é exclusiva dessa condição [6].

Reduções mais acentuadas de pressão arterial nos pacientes que apresentam HAS e DM2 convertem-se em benefício clínico, tendo em vista a redução do risco cardiovascular associado à coexistência de ambas as condições. Daí advém a atual recomendação de reduzir a pressão arterial de pacientes com DM a valores inferiores a 130/80 mmHg [7], amparada principalmente por dois ensaios clínicos.

O UKPDS 38 [6], estudo controlado, randomizado, que arrolou 1148 pacientes com DM2, mostrou que pacientes alocados à pressão-alvo inferior a 150/85 mmHg tiveram menor incidência de eventos decorrentes do diabetes, comparando-se com aqueles cujo alvo pressórico de tratamento eram níveis < 180/105 mmHg. Este resultado benéfico ocorreu independente do medicamento anti-hipertensivo utilizado, inibidores

da enzima conversora de angiotensina ou beta-bloqueadores, que foram os fármacos testados na ocasião.

O estudo prospectivo e multicêntrico HOT [8], que contou com a participação de mais de 19 mil pacientes hipertensos, avaliou a associação de diferentes níveis de controle da pressão arterial diastólica com morbimortalidade cardiovascular. Em análise de subgrupo foi demonstrada menor incidência de eventos nos indivíduos que tinham meta uma pressão diastólica menor que 80 mm Hg. Entre os 1501 pacientes diabéticos analisados, o mesmo resultado foi encontrado.

Mais recentemente, o estudo ACCORD [9], que arrolou 4733 pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular, analisou se um controle mais rígido de pressão arterial sistólica (< 120 mm Hg) seria mais eficaz na prevenção de eventos cardiovasculares quando comparado com um alvo pressórico sistólico < 140 mm Hg. O estudo não demonstrou diferença entre os grupos no desfecho primário, composto de infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte por causa cardiovascular, nem na avaliação de morte por qualquer causa. Contudo, o grupo que foi submetido a um controle mais rígido de pressão arterial apresentou menor incidência de acidente vascular cerebral, o que fortaleceria a ideia de que um controle pressórico mais estrito previna eventos macrovasculares em pacientes diabéticos.

Evidências sugerem que as medidas pontuais de pressão arterial em consultas médicas podem estimar incorretamente seus níveis em até metade dos casos [10]. A avaliação da pressão arterial através da “monitorização ambulatorial da pressão arterial” (MAPA) por um período de 24h permite uma melhor estratificação do risco cardiovascular quando comparada com aferições de consultório, tanto em pacientes já hipertensos [11, 12] quanto em nível populacional [13].

O estudo Dublin, uma coorte prospectiva, acompanhou mais de 5 mil pacientes sem tratamento anti-hipertensivo, buscando a relação das medidas de pressão arterial realizadas de diferentes formas com desfecho de mortalidade cardiovascular. Identificou-se superioridade da MAPA, quando comparada à medida ambulatorial isolada, na predição de morte, principalmente no que diz respeito às médias pressóricas noturnas [14]. A coorte japonesa “Osahama Study” chegou a conclusões similares: a MAPA teve melhor papel prognóstico na predição de morte cardiovascular, quando comparada às medidas pontuais em consultório, com destaque também para os valores pressóricos noturnos, que mantiveram significância estatística mesmo após ajuste multivariável [15]. Já o estudo PAMELA, uma coorte prospectiva de base populacional, que envolveu 2051 indivíduos italianos, mostrou que níveis tensionais mais elevados estavam relacionados à mortalidade cardiovascular ou por todas as causas, contudo não identificou diferença significativa entre o método de aferição ambulatorial ou por MAPA. Por outro lado, detectou-se uma tendência de associação mais forte com mortalidade nos valores oriundos da MAPA [16].

Diferentes diretrizes têm definido os valores considerados normais para aferições de consultório e da MAPA [17, 18]. A partir desses valores seria possível, utilizando-se concomitantemente os dois métodos de aferição pressórica, a identificação de quatro grupos de pacientes: aqueles que apresentam valores normais em ambos os métodos (normotensos ou hipertensos controlados), aqueles que se apresentam hipertensos em ambos os métodos (verdadeiramente hipertensos ou hipertensos sustentados), pacientes portadores de “síndrome do avental branco” (SAB) ou “efeito avental branco” (EAB), definidos pela presença de hipertensão arterial em consulta ambulatorial com MAPA normal, sendo que o último encontra-se em pacientes já em

tratamento anti-hipertensivo, e pacientes portadores da entidade inversa, a “hipertensão mascarada” (HM), quando a pressão arterial encontra-se normal em consulta ambulatorial, mas elevada na MAPA [19, 20].

A prevalência de EAB e HM entre pacientes em uso de tratamento anti-hipertensivo é extremamente variável na literatura, talvez pela heterogeneidade de populações e critérios entre os estudos, ficando em torno de 10-20% [21-23].

Entre os pacientes diabéticos, os estudos são mais escassos e envolvem populações menores, sendo que grande parte dos dados disponíveis são derivados de análises de subgrupos de estudos não realizados especificamente em pacientes diabéticos. Estudo transversal que avaliou 135 pacientes diabéticos normotensos, de acordo com medida ambulatorial isolada, desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), mostrou prevalência de 30% de HM [20]. Quanto à prevalência de EAB em pacientes diabéticos, dados obtidos de estudos de pequeno porte indicaram ser de até 50% [19, 24].

Em estudo que envolveu predominantemente pacientes diabéticos em tratamento anti-hipertensivo, observou-se um maior risco para HM e hipertensão sustentada nos pacientes diabéticos em relação aos não diabéticos, o qual foi de 1,68 e 1,76, respectivamente [25].

1. MAPA COMO INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO

A pressão arterial varia como consequência de diversos fatores endógenos (neuro-humorais e comportamentais) bem como em decorrência de fatores ambientais. O comportamento esperado da pressão arterial sistólica diurna é de que ela se mantenha

em torno de 10 mmHg acima da pressão sistólica observada durante o sono, enquanto espera-se que a pressão diastólica noturna caia em média 7,6 mmHg [18].

As medidas pontuais de pressão arterial realizadas em consultório não apresentam boa reprodutibilidade em longo prazo, de forma que a MAPA, ao permitir o registro indireto e intermitente das medidas de pressão arterial durante 24 h, inclusive durante as atividades de vida diária dos pacientes, seria um instrumento mais preciso para determinação da pressão arterial usual dos indivíduos nos diversos contextos clínicos [18].

Atualmente, a mensuração considerada para a classificação dos pacientes em normotensos, síndrome do avental branco, hipertensão mascarada ou hipertensão sustentada é a média diurna (vigília) da MAPA, associada à medida da pressão realizada em consultório [18, 21]. Os valores adotados pela última diretriz europeia [17] são os mostrados na tabela:

Tabela 1- Valores de referência para níveis tensionais em consulta ambulatorial e na MAPA, de acordo com as diretrizes europeias [17].

PA em consulta ambulatorial- mmHg			
		< 140/90	≥140/90
MAPA (vigília)- mmHg	< 135/85	Hipertensão Controlada	Efeito Avental Branco
	≥ 135/85	Hipertensão Mascarada	Hipertensão Sustentada

Adaptado de Mancia G et al. J Hypertens 2007; 25 (6):1105- 87. PA: pressão arterial.

Recentemente, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou uma atualização das Diretrizes Brasileiras de MAPA [18], na qual os valores considerados normais para a média das pressões arteriais na vigília foram alterados para $\leq 130/85$. Tal valor foi baseado em análise conjunta de estudos prospectivos que identificaram que valores a partir desse ponto de corte associam-se a aumento significativo do risco cardiovascular [26].

O uso parcimonioso de testes diagnósticos é a estratégia mais custo-efetiva em qualquer sistema de saúde. Seguindo os preceitos epidemiológicos básicos, os pacientes com risco cardiovascular intermediário (os quais constituem 40% dos pacientes com diabetes) seriam os que mais se beneficiariam de intervenções diagnósticas mais específicas [27]. Logo, a MAPA poderia atuar como uma ferramenta complementar para estratificação do risco cardiovascular nos pacientes diabéticos que estão em tratamento anti-hipertensivo, gerando informações complementares às tradicionais calculadoras de risco (escore de Framingham e UKPDS *risk engine*) [28, 29].

2. AVALIAÇÃO PRESSÓRICA POR MEDIDA EM CONSULTÓRIO E POR MAPA: ASSOCIAÇÃO COM DANO EM ÓRGÃOS-ALVO

Revisão sistemática com metanálise realizada em 2007 analisou a incidência de eventos cardiovasculares associada com os diagnósticos de SAB/ EAB e HM, em relação aos ocorridos em normotensos ou com a pressão arterial devidamente controlada. Identificou-se que os pacientes com SAB ou EAB não apresentaram maiores taxas de eventos cardiovasculares comparando-se com os pacientes normotensos, diferentemente dos pacientes que apresentavam sua pressão alterada na MAPA- esses

apresentaram um risco 2 vezes maior de eventos. Grande parte dos estudos incluídos na metanálise não tinha pacientes diabéticos arrolados, ou os tinha em pequena proporção [30].

Muitos estudos transversais têm demonstrado associação da HM com evidências ecocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda ou microalbuminúria [21].

Estudo de pequeno porte envolvendo pacientes já em tratamento anti-hipertensivo, não diabéticos, demonstrou maior taxa de remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo dos pacientes que estavam com sua pressão arterial controlada em consultório, mas com MAPA alterada, quando comparados com indivíduos que tinham sua pressão arterial controlada em ambos os métodos de aferição [31]. A prevalência de microalbuminúria positiva em 24 horas também foi maior no grupo que apresentava HM, contudo, os dados não tiveram significância estatística quando comparadas as médias da excreção de albumina entre os grupos.

Em relação à SAB e EAB, os dados são bastante controversos, não estando claramente definida sua associação com risco de danos a órgãos-alvo, principalmente em pacientes diabéticos [19, 23].

2.1. Hipertrofia Ventricular Esquerda

Sabe-se que a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), cuja prevalência atinge 15- 20% da população adulta [32], é um marcador subclínico de risco cardiovascular, sendo um preditor de morbimortalidade cardiovascular independente dos níveis tensionais [17, 32, 33]. A HVE pode ser definida por massa ventricular $\geq 125 \text{ g/m}^2$ em homens e $\geq 110 \text{ g/m}^2$ em mulheres [32]. Dados locais referentes a 100 indivíduos de

base populacional de Porto Alegre, RS, registraram valores mais baixos: respectivamente média e 2 desvios padrões de 79 e 113 g/m² para homens e 66 e 91 g/m² para mulheres [34].

Pela coorte de Framingham, estimou-se um risco relativo para doença cardiovascular em torno de 1,5 para cada aumento de 50g de massa ventricular [32]. O estudo MAVI, que envolveu 1033 pacientes, predominantemente mulheres, associou HVE com um risco relativo de 2,0 para eventos cardiovasculares maiores, sendo que cada aumento de 1 g de massa ventricular foi associado a um aumento de 1% na chance de eventos. O risco relativo de HVE para morte cardiovascular foi de 1,7 e 2,1, para homens e mulheres, respectivamente [35].

O DM2 associa-se com HVE mesmo na ausência de HAS [36]. Quando a associação entre ambas as patologias está presente, essa alteração torna-se muito prevalente, podendo chegar a 71%. Apesar disso, apenas uma minoria dos pacientes evoluem para disfunção ventricular ao longo do tempo [37]. Mais recentemente, uma coorte japonesa que arrolou 400 indivíduos, dos quais cerca de 40% eram diabéticos, demonstrou que a espessura relativa da parede posterior do ventrículo esquerdo pode ser um determinante de eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos diabéticos [38].

A HVE pode regredir com o tratamento anti-hipertensivo, havendo melhora do padrão de enchimento e do desempenho ventricular. Há evidências de que a reversão da hipertrofia ventricular é um fator determinante de melhora da morbimortalidade cardiovascular [39].

Estudo prospectivo envolvendo 300 pacientes, dos quais cerca de 35% eram diabéticos e de 70% encontrava-se em tratamento anti-hipertensivo, demonstrou haver uma tendência evolutiva, em relação à massa ventricular em g/m², da EAB em direção à

hipertensão sustentada, passando pela HM. Contudo, os resultados só foram significativos nas comparações entre o grupo portador de EAB e o grupo de hipertensos sustentados [40].

Em 2007, estudo transversal prospectivo envolvendo 272 pacientes já em tratamento anti-hipertensivo crônico, dos quais cerca de 20% eram diabéticos sem uso de insulina, mostrou uma diferença significativa da massa ventricular entre os pacientes cuja pressão arterial sistólica era maior no consultório que na MAPA (EAB ou hipertensos controlados) e os pacientes com a condição inversa (HM ou hipertensão sustentada). Os pacientes com esta última condição apresentavam maiores índices de massa ventricular, diretamente proporcional à diferença de pressão arterial encontrada entre a MAPA e a medida realizada em consultório [41].

Por outro lado, a análise transversal do estudo italiano populacional PAMELA, composto por 3200 indivíduos sem diagnóstico prévio de HAS, não encontrou associação entre HVE e HM [42], apesar de resultados posteriormente publicados do mesmo estudo sugerirem aumento de mortalidade cardiovascular nesse grupo [23].

Dois estudos cujas populações eram de pacientes diabéticos demonstraram associação de maior espessura da parede ventricular com HM. O primeiro deles, um estudo transversal realizado em nosso meio, entre pacientes predominantemente não tratados com anti-hipertensivos, encontrou maior espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e septo interventricular em relação aos indivíduos verdadeiramente normotensos [20]. O segundo comparou pacientes diabéticos já em tratamento anti-hipertensivo com pacientes diabéticos verdadeiramente normotensos. Identificou-se diferença significativa entre a parede posterior do ventrículo esquerdo dos indivíduos com HM em relação a indivíduos normotensos, no entanto, não houve diferença na

comparação com hipertensos sustentados. Tal achado indicaria que a HM seria uma entidade com comportamento patológico mais próximo da hipertensão sustentada do que da normotensão [43]. Outros estudos de menor porte apontaram os mesmos resultados [19, 44].

Entre 133 pacientes diabéticos, a prevalência de HVE em pacientes hipertensos sem tratamento prévio que tiveram o diagnóstico de SAB foi semelhante a de indivíduos normotensos [19]. Contudo, estudo mais recente mostrou associação da SAB com maior mortalidade cardiovascular, quando comparada a prevalência da condição entre indivíduos normotensos [23].

2.2. Disfunção Diastólica

Poucos estudos abordam a disfunção diastólica como um possível espectro dos danos em órgãos-alvo proporcionados pela HM ou pela SAB. Até o momento, não há dados concretos que associem disfunção diastólica em pacientes diabéticos e hipertensos já em tratamento anti-hipertensivo, com EAB ou HM.

Estudo realizado com 48 pacientes hipertensos em consulta ambulatorial, ainda sem tratamento anti-hipertensivo, comparados a um grupo controle de 32 pacientes normotensos, evidenciou indícios de sobrecarga cardíaca e de aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, dentro de um espectro evolutivo, dos pacientes normotensos para os com SAB e destes para os hipertensos verdadeiros [45].

Em outro estudo com 133 pacientes diabéticos, não usuários de insulina e sem tratamento anti-hipertensivo, analisou-se a prevalência de disfunção diastólica,

através da razão entre as velocidades das ondas E e A, encontrando uma maior prevalência de disfunção diastólica entre indivíduos com SAB, HM e hipertensos sustentados, que entre pacientes normotensos [19].

Outro estudo realizado em 2007 com 71 pacientes diabéticos mostrou associação entre variáveis ecocardiográficas relacionadas à disfunção diastólica e hipertensão mascarada, sendo que as variáveis comportaram-se com padrão semelhante ao grupo de hipertensos sustentados- e significativamente diferentes em relação ao grupo de pacientes genuinamente normotensos [44].

2.3. Ecocardiograma na avaliação da hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica

As modalidades utilizadas para a avaliação morfológica cardíaca são o modo M e o bidimensional. O uso concomitante do Doppler permite a avaliação dos fluxos sanguíneos e da movimentação das paredes cardíacas [46].

No cálculo da massa ventricular esquerda, são usadas a espessura diastólica das paredes, do septo e da parede posterior e as dimensões da cavidade do ventrículo esquerdo. A fórmula desenvolvida por Devereux et al., a partir dessa medidas apresentou uma ótima correlação ($r = 0,93$, erro-padrão= 31 g), com o peso do ventrículo esquerdo nas necropsias- e pouco inferior àquela encontrada pela ressonância nuclear magnética ($r = 0,98$) [47].

Após o cálculo da massa do ventrículo esquerdo, deve-se indexar os valores pela superfície corpórea ou estatura dos indivíduos. A melhor indexação ainda é motivo de debate, contudo, a divisão pela superfície corpórea subestima a massa nos

indivíduos obesos, por isso nesse grupo em especial seria recomendável a indexação pela estatura. Porém, não há dados conclusivos sobre sua utilização na estimação de risco cardiovascular. A indexação pela estatura é feita elevando-se a altura do indivíduo em metros à potência de 2,7 [47].

A avaliação da geometria do ventrículo esquerdo é tão importante quanto a avaliação da massa, pois apresenta valor prognóstico: quando a espessura relativa da parede posterior, obtida pela soma das espessuras do septo e da parede posterior, dividindo-se o resultado pelo diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo [46], está aumentada, há risco aumentado de morbimortalidade cardiovascular, mesmo quando não há aumento de massa ventricular [47]. A hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo determina o mais expressivo risco cardiovascular: nos pacientes sem doença arterial coronariana (DAC) prévia, o risco de morte aumenta de 1,5% para 4,2%/ ano. Já os pacientes que já apresentam DAC, têm seu risco elevado de 2,7% para 7,6%/ ano [47].

Na avaliação da função diastólica, o ecodopplercardiograma pode ser usado de diversas formas para se inferir indícios de disfunção. A função diastólica pode ser avaliada das seguintes formas: 1. pelo fluxo diastólico transmitral, através da mensuração das ondas E (fase inicial de enchimento rápido) e A (contração atrial), relação das ondas E/A e tempo de desaceleração da onda E; 2. pelos fluxos em veia pulmonares e mensuração das ondas S, D e A, sendo que esta forma tem a limitação da difícil aquisição técnica através do Doppler transtorácico; 3. pela avaliação da movimentação miocárdica durante a diástole, através do Doppler tecidual no anel mitral junto à parede septal e parede lateral, com mensuração do pico de velocidade das ondas E' e A' (Doppler tecidual), e cálculo da relação E/E' [46,47].

O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) também é uma ferramenta importante na avaliação da função diastólica. Começa no fechamento da valva aórtica e termina na abertura da valva mitral. Quando ocorre alteração no relaxamento diastólico, o TRIV em geral é superior a 100 m/s [47].

A relação E/A apresenta-se diminuída nas fases iniciais da disfunção diastólica e aumentada na insuficiência grave, contudo, analisada isoladamente, é de difícil interpretação na disfunção diastólica moderada, quando se apresenta normal [46]. Com a evolução da disfunção diastólica, há aumento da pressão do átrio esquerdo, que provoca abertura mais precoce da valva mitral e, com isso, diminuição do TRIV e aumento da velocidade da onda E mitral, tornando a aumentar a relação E–A e a deixa igual ou maior que 1,0. Com o aumento da pressão do VE, há diminuição do tempo de desaceleração da onda E. A esse conjunto de fenômenos decorrentes da piora do relaxamento, cuja tradução ecocardiográfica simula normalidade, dá-se o nome de “pseudonormalização” [47].

A relação E/E' correlaciona-se com a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, sendo que valor acima de 15 é considerado forte indicativo de pressões de enchimento aumentadas, enquanto valores até 8 são considerados como representativos de pressões de enchimento baixas. A correlação do índice se mantém na insuficiência cardíaca com ou sem fração de ejeção preservada e no padrão pseudonormal de disfunção diastólica. Assim, constitui-se num dado importante na avaliação da relação E/A quando essa está normal, atuando na diferenciação dos pacientes hígidos daqueles que apresentam disfunção diastólica com padrão pseudnormal [48].

A utilização do volume atrial esquerdo na avaliação da função diastólica tem ganhado espaço, à medida que a dimensão do átrio esquerdo encontra-se correlacionada com a massa ventricular e, mais substancialmente, com a hipertrofia ventricular concêntrica. Assim, o volume atrial seria considerado um índice que traduz a disfunção ventricular de forma relativamente independente da pré-carga, além de se constituir num marcador de risco cardiovascular [49].

A tabela 2 resume os valores de referência para as variáveis relativas à disfunção diastólica [50], abordadas nesse trabalho.

Tabela 2- Valores de normalidade dos parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função diastólica.

Parâmetro	Normal	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
E/A	0,9- 1,5	< 0,9	0,9- 1,5	> 2,0	> 2,5
E' (cm/s)	≥ 10	< 10	< 8	< 5	< 5
E/E'	1- 14	≥ 15	≥ 15	≥ 20	≥ 25
Volume atrial	22 ± 6	> 28	> 28	> 35	> 40

Adaptado de Lester SJ et al. J Am Coll Cardiol 2008 ; 51: 679-89.

2.4. Microalbuminúria

Um pequeno estudo sugere que os pacientes hipertensos com HVE apresentam maior taxa de microalbuminúria [51]. Pacientes com EAB demonstraram menores valores de microalbuminúria e menor massa ventricular que aqueles com diagnóstico de

HAS estabelecido [51, 52]. Estudo envolvendo 942 pacientes hipertensos não encontrou diferença nas taxas de albuminúria entre pacientes com EAB e com pressão arterial controlada [53]. Em contrapartida, estudo desenvolvido em nosso meio, 163 pacientes diabéticos classificados como normotensos, encontrou risco aumentado para macroalbuminúria entre os pacientes com SAB, que constituíram cerca de 15% da amostra [54], enquanto estudo desenvolvido com 411 pacientes não diabéticos com diagnóstico recente de HAS mostrou níveis de microalbuminúria levemente maiores, quando sujeitos a transformação logarítmica, do que os níveis dos normotensos, contudo muito menores que em pacientes com hipertensão sustentada [55].

Contrariamente, parece bem determinada a associação de maiores índices de excreção urinária de albumina com HM [20, 56], apontando seu possível papel na doença renal precoce. Um estudo demonstrou microalbuminúria maior entre pacientes com HM já tratados com anti-hipertensivos, mesmo quando excluídos da análise os pacientes diabéticos ou usuários de inibidores da enzima conversora de angiotensina [53]. Foi averiguada essa associação também entre diabéticos cuja amostra era constituída, predominantemente, por pacientes sem diagnóstico de HAS [20].

Estudo envolvendo pacientes diabéticos sem tratamento anti-hipertensivo também ratificou uma maior prevalência de microalbuminúria entre indivíduos com HM e hipertensão sustentada, em relação àqueles normotensos ou com SAB [19]. Já trabalho japonês, que utilizou o índice proteinúria/creatinúria para avaliação de nefropatia incipiente, demonstrou um espectro evolutivo entre os índices de pacientes normotensos até hipertensos sustentados, passando por indivíduos que apresentavam hipertensão mascarada, avaliados através dos índices tensionais matinais da MAPA [43].

3. JUSTIFICATIVA

A disponibilidade atual para realização da MAPA gerou o conhecimento de duas classes de hipertensos até então pouco abordadas: os portadores de avental branco e hipertensão mascarada. Ainda restam controvérsias a respeito da associação de avental branco com danos em órgãos-alvo, contudo estudos prévios sugerem que existe essa associação para hipertensos mascarados.

Tal associação foi bem determinada previamente para pacientes hipertensos não diabéticos, ou para pacientes diabéticos com novo diagnóstico de hipertensão, ainda sem tratamento anti-hipertensivo.

Considerando-se que tanto os pacientes hipertensos quanto os pacientes diabéticos possuem um maior risco para hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica, mesmo quando ambas as entidades não coexistem [38, 40, 46], e que tais alterações ecocardiográficas aumentam o risco de eventos cardiovasculares e as taxas de mortalidade [32, 35], torna-se relevante verificar se o EAB e a HM atuariam como um fator de risco adicional em pacientes que apresentam a associação de ambas as patologias.

Considerando a literatura prévia sobre o tema, ainda se desconhece se pacientes diabéticos já em tratamento anti-hipertensivo estariam mais propensos a apresentarem EAB ou HM, ou ainda se esse último estaria sendo subdiagnosticado nos pacientes diabéticos.

Assim, a MAPA poderia atuar como um estratificador de risco nessa população específica, ao se considerar que tais entidades estivessem associadas a alterações ecocardiográficas sugestivas de hipertrofia ventricular ou disfunção diastólica,

promovendo talvez intensificação precoce do tratamento anti-hipertensivo, ou evitando intervenções farmacológicas desnecessárias.

4. OBJETIVOS

- 1.** Descrever, através da MAPA, a prevalência de efeito avental branco e hipertensão mascarada em pacientes com DM2 em uso de tratamento anti-hipertensivo, atendidos em ambulatórios de referência.
- 2.** Descrever a associação de efeito avental branco e hipertensão mascarada com variáveis ecocardiográficas indicativas de hipertrofia ventricular esquerda e de disfunção diastólica.
- 3.** Descrever a associação de efeito avental branco e hipertensão mascarada com nefropatia diabética, definida pela presença de microalbuminúria em amostra positiva (> 17 mg/ min) e/ou proteinúria de pelo menos 1+ no exame qualitativo de urina (EQU).

4. BIBLIOGRAFIA

1. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Clinical practice: nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-51.
2. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani, LH, Santos KG, et al. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50: 263-7.
3. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886-92.
4. Fuchs SC, Moreira LB, Camey SA, Moreira MB, Fuchs, FD. Clustering of risk factors for cardiovascular disease among women in Southern Brazil: a population-based study. *Cad Saude Publica* 2008; 24 (Suppl 2): S285-93.
5. Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290, 2159-67.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.

7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2012; 31 (Suppl 1): S12-54.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
9. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2010; 362: 1575-85.
10. Mazze RS, Robinson R, Simonson G, Idrogo M, Simpson B, Kendall D, et al. Undetected, uncontrolled blood pressure in type 2 diabetes: self-monitored blood pressure profiles. *Blood Press* 2004; 13: 335- 42.
11. Clement, DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-15.
12. Hwang ES, Choi KJ, Kang DH, Nam GB, Jang JS, Jeong YH, et al. Prevalence, predictive factor, and clinical significance of white-coat hypertension and masked hypertension in Korean hypertensive patients. *Korean J Intern Med* 2007; 22: 256-62.
13. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005; 45: 499–504.
14. Dolan E, Stanton A, Thjis L, Hinedi K, atkins N, McClory S, et al. Superiority of Ambulatory over Clinic blood pressure measurement in

- predicting mortality: The Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46:156- 61.
15. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory Blood Pressure and 10-year risk of cardiovascular mortality: The Ohasama Study. *Hypertension*. 2005;45:240-5.
 16. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of Ambulatory and Home blood pressures compared with Office blood pressure in the general population: follow-up results from the *Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study*. *Circulation*. 2005; 111: 1777-1783.
 17. The Task Force for the Management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105- 87.
 18. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA V) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial de Pressão Arterial (MRPA III). *Arq Bras Cardiol* 2011; 97 (3 Suppl 3): 1-24.
 19. Ng CM, Yiu SF, Choi KL, Choi, CH, Ng YW, Tiu SC. Prevalence and significance of white-coat hypertension and masked hypertension in type 2 diabetics. *Hong Kong Med J* 2008; 14: 437- 43.
 20. Leitão CB, Canani, LH, Kramer CK, Boza JC, Pinotti AF, Gross JL. Masked Hypertension, Urinary Albumin Excretion Rate, and Echocardiographic

- Parameters in Putatively Normotensive Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1255-60.
21. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel Vinay N, Chateller G, Plouin PC. Masked Hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26: 1715-25.
 22. Ben-Dov IZ, Kark JD, Mekler J, Shaked E, Bursztyn M. The white coat phenomenon is benign in referred treated patients: a 14-year ambulatory blood pressure mortality study. *J Hypertens* 2008; 26: 699-705.
 23. Mancia G., Facchetti, R., Bombelli, M., Grassi, G. and Sega, R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006 ; 47 : 846-53.
 24. Ruxer J, Mozdzan M, Baranski M, Wozniak-Sosnowska U, Maerkuszewski L. "White coat hypertension" in type 2 diabetic patients. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117 (10): 452-6.
 25. Ben-Dov IZ, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Increased prevalence of masked blood pressure elevations in treated diabetic subjects. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2139-42.
 26. Kikuya M, Hansen T, Thijs L, Björklund-Bodegard K, Kuznetsova Y, Ohkubo T, et al. Diagnostic Thresholds for Ambulatory Blood Pressure Monitoring Based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007; 115: 2145- 52.
 27. Scott IA. Evaluating cardiovascular risk assessment for asymptomatic people. *BMJ* 2009; 338: a2844.

28. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli, WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 281-90.
29. Stevens RJ, Kothari V, Adler, AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 671-9.
30. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25: 2193-8.
31. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Magrini F, et al. Isolated ambulatory hypertension and changes in target organ damage in treated hypertensive patients. *J Human Hypertens* 2005; 19: 471-7.
32. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WP, Castelli WP. Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
33. Haider AW, Larson MG, Benjamin, EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1454-9.
34. Schvartzman PR, Fuchs FD, Mello AG, Coli M, Schvartzman M, Moreira LB. Normal Values of Echocardiographic Measurements. A Population-Based Study. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75: 111-4.
35. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1829-35.

36. Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, Rundek T, Sacco RL, Homma S, et al. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1787-91.
37. Dawson A, Morris AD, Struthers AD. The epidemiology of left ventricular hypertrophy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48: 1971-9.
38. Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Ishikawa S, Pickering TG, Schwartz JE, et al. Differential impact of left ventricular mass and relative wall thickness on cardiovascular prognosis in diabetic and nondiabetic hypertensive subjects. *Am Heart J* 2007; 154: 79.e9-79.e15.
39. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gatobiggi R, de Simone G, Devereux RB, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16: 895-9.
40. Konstantopoulou AS, Konstantopoulou PS, Papargyriou IK, Liatis ST, Stergiou GS, Papadogiannis DE. Masked, white coat and sustained hypertension: comparison of target organ damage and psychometric parameters. *J Human Hypertens* 2010; 24: 151-7.
41. Tomiyama M, Horio T, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakata, H, et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension. *J Human Hypertens* 2007; 21: 212-9.
42. Bombelli M, Sega R, Facchetti R, Corrao G, Friz HP, Vertemati, AM, et al. Prevalence and clinical significance of a greater ambulatory versus office blood pressure ("reversed white coat" condition) in a general population. *J Hypertens* 2005; 23(3): 513-20.

43. Sakagushi K, Horimatsu T, Kishi M, Takeda A, Ohnishi Y, Koike T, et al. Isolated home hypertension in the morning is associated with target organ damage in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 225-31.
44. Marchesi C, Maresca AM, Solbiati F, Franzetti I, Laurita E, Nicolini E, et al. Masked Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus: relationship with left-ventricular structure and function. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1079-84.
45. Soma J, Wideroe, TE, Dahl K, Rossvoll O, Erpe, TS. Left Ventricular Systolic and Diastolic Function Assessed with Two-Dimensional and Doppler Echocardiography in White-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 190-6.
46. Santos, ABS. Metabolismo da matriz extracelular e função diastólica em indivíduos com síndrome metabólica [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. 53p. Disponível em URL: <http://hdl.handle.net/10183/28707>.
47. Graziosi P. Análise ecocardiográfica da função diastólica do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial. *HiperAtivo* 1998; 3: 175-88.
48. Paulus WJ, Tschöpe, C, Sanderson, JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart J* 2007; 28: 2539–50.
49. Souza, ACS. Volume atrial esquerdo como índice de função diastólica. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86 (3): e26- 31.

50. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic Function. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51 : 679-89.
51. Wiinberg N, Bang LE, Wachtell K, Larsen J, Olsen MH, Tuxen C, et al. 24h Ambulatory blood pressure in patients with ECG-determined left ventricular hypertrophy: left ventricular geometry and urinary albumin excretion- a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 391-6.
52. Martínez MA, García-Puig J, Martín JC, Guallar-Castillón P, Aguirre de Cárcer A, Torre A, et al. Frequency and determinants of white coat hypertension in mild to moderate hypertension: a primary care-based study. Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)-Area 5 Working Group. *Am J Hypertens* 1999; 12: 251-9.
53. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, Mos L, Dal Follo M, Zanata G, et al. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension* 1998; 31: 57-63.
54. Kramer CK, Leitão CB, Canani LH, Gross JL. Impact of white-coat hypertension on microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 2233-7.
55. Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS, Nielsen JW, Holm J. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white-coat hypertension and normotension. *Hypertension* 1994; 24: 101-5.

56. Kato T, Horio T, Tomiyama M, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for microalbuminuria in treated hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 22: 911-6.

ARTIGO ORIGINAL PARA PUBLICAÇÃO

Prevalence of white-coat hypertension and masked hypertension and their association with echocardiographic parameters in hypertensive diabetic patients

Liana F. LEIRIA¹, Mateus D. SEVERO², Priscila D. LEDUR², Alexandre D. BECKER², Fernanda M. AGUIAR³, Daniela MASSIERER¹, Valéria C. FREITAS¹, Beatriz D. SCHAAN², Miguel GUS¹.

¹Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil,

²Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, and ³Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Keywords: Hypertension, white-coat; Hypertension, masked; Type 2 diabetes mellitus, echocardiography.

Correspondence: Miguel GUS, MD.

Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, sala 2061, zip code 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone/Fax: +55 51 3311-1230 E-mail: mgus@terra.com.br

Word Count: 2971

Funding Source: Supported by *Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos* (FIPE) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Grant 11-0059, *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq); Grant 472792/2009-1, *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES) and by *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul* (FAPERGS).

Conflict of interest: None of the authors have any conflict of interest to declare.

Abstract

Background: The prevalence of white-coat hypertension (WCH) and masked hypertension (MH) has not been fully described in diabetic patients. There is still doubt concerning the association between blood pressure (BP) profiles with left ventricular hypertrophy (LVH) variables and diastolic dysfunction.

Aims: To evaluate the prevalence of WCH and MH in diabetic hypertensive patients and their association with echocardiographic variables and microalbuminuria.

Methods: This was a cross-sectional study with 302 hypertensive diabetic patients. Subjects were submitted to a clinical evaluation, 24h-ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and echocardiography and then classified into controlled hypertension (CH, normal office BP, and ABPM), WCH (high office BP and normal ABPM), MH (normal office BP and high ABPM), and sustained hypertension (SH, high office BP and high ABPM). Multiple linear regression models were used to evaluate the association between blood pressure (BP) profiles with echocardiographic variables and microalbuminuria.

Results: Mean age was 57.2 ± 6.1 years, 109 were men. The median HbA1c and diabetes duration was 7.9% (6.8-9.2), and 10 years (5-16), respectively. Prevalences of CH, WCH, MH and SH were 28.8%, 19.9%, 17.5%, and 33.8%, respectively. The SH group had a higher relative wall thickness ($P=0.026$) and posterior wall thickness ($P=0.004$). Other variables of LVH and diastolic function were not different among groups.

Conclusions: Prevalences of WCH and MH were lower than those estimated in diabetic only patients. We did not find a “dose-response” association between the hypertensive

phenotypes and echocardiographic variables of cardiovascular risk. The use of ABPM beyond the classic cardiovascular risk stratification tools must be questioned in high-risk patients.

Introduction

Hypertension is often associated with type 2 diabetes mellitus (DM2), and its prevalence is estimated at 73% during the clinical course of the disease [1]. Hypertensive diabetic patients have twice the risk of cardiovascular events when compared to nondiabetic patients [2]. Greater reductions in blood pressure (BP) in patients with both conditions translate into clinical benefit by reducing cardiovascular risk associated with its coexistence. [3-6].

BP measurements obtained in the physician's office may not accurately reflect the usual BP levels in up to half of all cases [7]. Ambulatory BP measurements recorded for 24 hours (ABPM) for patients with treated hypertension better predict cardiovascular events independently of office BP measurement and other cardiovascular risk factors [8-10].

The use of simultaneous measurement of BP in office and ABPM allows the identification of four groups of patients: 1. Controlled hypertension (CH) - normal office BP and ABPM, 2. White-coat hypertension (WCH) - high office BP and normal ABPM, 3. Masked hypertension (MH) - normal office BP and high ABPM, and 4. Sustained hypertension (SH) - high office BP and ABPM [11, 12].

Several studies have reported the prevalence of WCH and MH in patients who are already under treatment [13-15] and have explored their possible association with target organ damage (left ventricular hypertrophy- LVH, and microalbuminuria) [16]. However, among diabetic patients, such studies are scarce and those that do exist involve small populations. Thus, much of the available data are derived from subgroup analysis [12, 17]. Given the dearth of previous literature on this issue, it remains

unknown whether diabetic hypertensive patients already on antihypertensive drug treatment are more likely to have WCH or MH, or if the latter is going underdiagnosed among them.

The aim of this study was to assess the prevalence of WCH and MH in diabetic patients under antihypertensive treatment possible association between these hypertensive phenotypes with echocardiographic variables (LVH, diastolic dysfunction) and microalbuminuria.

Methods

This cross-sectional study was conducted in the outpatient clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, RS, Brazil), a tertiary institution, and our data came from a larger study that aimed to assess cardiovascular risk in diabetic hypertensive patients through non-invasive methods. The research was approved by the Ethics Committee of the Institution, and all patients signed an informed consent before entering the study.

The study population was selected from a consecutive sample of 2342 screened patients. Those patients included in the research were from general and specialty outpatients clinics, had a previous diagnosis of type 2 diabetes mellitus and hypertension, were in treatment for both conditions, and were less than 65 years of age. Exclusion criteria were: body mass index (BMI) higher than 35 kg/m², cancer, arrhythmias (e.g., atrial fibrillation) that could interfere with BP measurement, and ABPM recordings of fewer than 6 and 18 measures during periods of both night and day, respectively. According to these criteria, 349 patients were included (Figure 1).

Patients who met both the inclusion criteria and who agreed to participate underwent a demographic and clinical baseline data collection. This included an assessment of diabetic duration and its known chronic complications, smoking habits, previous cardiovascular diseases, medication use, BMI, direct ophthalmoscopy, and office BP levels. BP was measured after 15 minutes of rest with an automatic sphygmomanometer (ONROM Comfort III Visomat Incoterm, Germany) with appropriate cuff matching arm circumference. High office BP levels were defined as BP \geq 140/90 mmHg.

All selected patients were evaluated for the presence of autonomic neuropathy through the software Poly Spectrum (Neurosoft, version 4.8.128.0, Ivanovo, Rússia), based on the concepts of Ewing tests [18]. Tests included heart rate changes during deep breathing, after the Valsalva maneuver and after changing the decubitus position to the standing position, besides assessment of BP after changing the decubitus position to the standing position and execution of force by handgrip [19]. We considered the presence of diabetic neuropathy two or more abnormal tests.

Among the 349 selected individuals, 307 (88%) were submitted to ABPM during a typical working day (Spacelabs 90207, Spacelabs, Redmond, WA), performed at up four months after the initial evaluation. Readings were obtained at 15-minute intervals during the day and at 20-minute intervals during the night for the duration of the 24h study period. Cuff size was adjusted according to arm circumference. Based on the ABPM results, the daytime mean systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures were calculated for each patient. High ABPM daytime levels were defined as $BP \geq 135/85$ mmHg [20].

Among the 349 patients, 92.3% (n= 322) were submitted to echocardiography. This was performed by a single investigator, usually on the same day of the ABPM. Images were obtained using a commercially available instrument (GE Healthcare VIVID 7, equipped with a 4 MHz transducer), according to the recommendations of the American Society of Echocardiography [21], using 3 consecutive cardiac cycles. Were performed standard parasternal and apical views with subjects in the partial left decubitus position. Left ventricular volumes and ejection were calculated by the Simpson formula; and mass ventricular was calculated based on wall thickness adjusted in two ways: to the body surface area and indexed to body height to the power of 2.7.

Relative wall thickness (RWT) was defined as “septum + posterior wall thickness” divided by “left ventricular diastolic diameter.” Diastolic function was evaluated based upon mitral inflow Doppler measurements (maximum early flow velocity in diastole- E wave- and maximum late velocity flow in diastole- A wave). Peak early (E') and peak late (A') tissue Doppler velocities were assessed at the mitral annulus, determining values as the average of septal and lateral wall measurements. For categorical analyzes on the prevalence of LVH, we used the variables septum and posterior wall thickness, RWT and left ventricular mass index, adopting the reference values proposed by the American Society of Echocardiography [21]. Hypertrophy was defined as the presence of at least two variables changed.

Using commercial kits, fasting blood samples were collected for laboratory analysis of the following parameters: plasma glucose was measured by a glucose oxidase method, serum creatinine by Jaffé's reaction, and HbA_{1c} by ion-exchange HPLC (Merck-Hitachi L-9100 HbA_{1c} analyzer; reference range 4.8–6.0%; Merck, Darmstadt, Germany). Serum total cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic-colorimetric methods (Merck Diagnostica, Darmstadt, Germany; Boehringer Mannheim, Buenos Aires, Argentina), and HDL cholesterol by a homogeneous direct method (autoanalyzer, ADVIA 1650). Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was calculated using Friedewald's formula [22]. Glomerular filtration rate was calculated using the MDRD (Modification of diet in renal disease) equation [23]. Ultrasensitive C-reactive protein was measured by a nephelometry (Bayer® nephelometer), capable of evaluating values in the range of 1 a 4 mg/l. Urinary albumin excretion was evaluated by immunoturbidimetry (MICROALB- AMES Kit). Normoalbuminuria was considered to be present with levels below 17 mg/L, in accordance with the method reference.

Diabetic nephropathy was considered to be present when there was microalbuminuria, macroalbuminuria, or the presence of protein in qualitative urine analyses.

Statistical analysis

Sample size calculation was based upon the mean differences in two echocardiographic variables of LVH and diastolic function, between the CH and MH groups. Considering the 2:1 proportion in CH and MH patients [24], a standard deviation (SD) of 0.15 cm, an alpha error of 5%, and power of 80% to detect a 15% increase in the posterior wall thickness [25], the sample size estimation was 45 patients (30 and 15 in CH and MH groups, respectively). For the E/E' ratio we considered a SD of 2, the same proportion and difference between the CH and MH groups [26]. For this estimation the sample size was 102 patients (68 and 34 in the CH and MH groups, respectively).

Groups were defined according to BP levels shown in the two different methods of measurement (office and ABPM), as controlled hypertension (low office BP and ABPM), white-coat hypertension (high office BP and low ABPM), masked hypertension (low office BP and high ABPM), and sustained hypertension (high office BP and low ABPM).

Student's t , χ^2 , ANOVA, and Kruskal-Wallis tests were used, as appropriate, to compare the characteristics of the groups. Results are expressed as mean \pm SD or median and interquartile range. Logarithmic transformation was applied to microalbuminuria before parametric tests were applied. Multiple linear regression models were used to evaluate the association between echocardiographic variables and

the BP control in the four different groups. Duration of diabetes, age, BMI, and gender were included in the model. *P* values < 0.05 (two-tailed) were considered to be statistically significant. Statistical Package for Social Science (SPSS, Chicago, IL.) version 18.0 was used for the analyses.

Results

Three hundred and two patients had both ABPM and echocardiography evaluations performed. Their mean age was 57.2 ± 6.1 years, 193 (64%) were women, and 209 (69.2%) caucasian. The median HbA1c and diabetes duration were 7.9% (6.8-9.2) and 10 years (5-16), respectively. Previous cardiovascular disease was present in 73 patients (24.2%), and 138 (45.7%) were either smokers or former smokers. Most of these subjects were obese ($n= 157$, 52%). Just over 20% of the sample came from a general outpatient clinic, while the others were from a specialty outpatient clinic.

Office BP levels $\leq 130/80$ mmHg (target required for diabetic patients) and $< 135/85$ (considered normal by hypertension guidelines for office BP) were found in 20.9% and 46.3% of the sample, respectively. Good metabolic control ($\text{HbA1c} \leq 7.0\%$) was observed in only in 92 (30.5%) of patients.

The distribution of groups according to office BP and ABPM profile is shown in Figure 2. The majority of subjects had uncontrolled BP under anti-hypertensive treatment.

Clinical characteristics of patients are shown in Table 1. Metabolic control, as evaluated by glycemia, HbA1c and lipid profile, was similar among the four groups. The use of beta- blockers was more prevalent in the CH and WCH groups, as compared to the others. Most patients ($n= 232$, 76.8%) were under treatment with three or more antihypertensive drugs. Most patients (82.8%) were treated with angiotensin II-receptor antagonists, or angiotensin-converting enzyme inhibitors, with no difference among the groups. The use of antidiabetics was similarly distributed among groups, and almost half (47%) of the patients were on insulin. Statins and antiplatelets use were also similar

among groups. The prevalence of autonomic neuropathy was 28.8%, but no difference concerning its prevalence was observed among groups. Microalbuminuria was higher ($P= 0.002$) in SH as compared to CH. The prevalence of diabetic nephropathy among the 273 patients who had had this analysis progressively increased from the group CH to SH, passing beyond the WCH and MH groups (P for trend= 0.001). This data is shown in Figure 3.

Table 2 shows the distribution of office and ABMP BP levels among groups. As expected, there were differences according to BP profiles.

Echocardiographic parameters are shown in Tables 3, 4, and 5. The majority of the sample have echocardiographic evidence of LVH [21] ($n= 164, 54.3\%$). Table 3 shows the echocardiographic variables related to cardiac chamber diameters. There were no differences among the four groups. Table 4 shows the echocardiographic variables relative to LVH. The SH group had higher RWT and posterior wall thickness as compared to the other groups. In a multiple linear regression model, RWT remained significantly higher in SH after adjusting for age ($0.455 \pm 0.008, [95\% \text{ CI } 0.439- 0.472]$, $P= 0.008$). Posterior wall thickness ($1.0 \pm 0.015, [95\% \text{ CI } 0.97 - 1.03]$) remained significantly higher after adjusting for age and BMI ($P= 0.03$ and $P= 0.02$, respectively). Left ventricular mass did not differ among the four groups. Table 5 shows the echocardiographic variables related to diastolic function. All variables were similar among groups.

Discussion

In a sample of outpatient diabetic hypertensive patients treated in a tertiary center, we observed lower prevalences of WCH and MH than those previously reported for diabetic only patients. We also found that most individuals evaluated did not have their BP levels adequately controlled. As expected, there was an association between SH and some echocardiographic variables related to left ventricular hypertrophy. However, neither did we find a positive association between SH and any variables related to diastolic function, nor did we find the expected “dose-response” relationship through the four BP profiles with echocardiographic variables related to target organ damage.

Sustained hypertension was present in 33.8% of the patients evaluated. This is slightly higher than previously reported in population-based studies (15-28%) that also have daytime ABMP as the measurement method [16]. Fagard et al., using a daytime ABMP to evaluate patients treated with antihypertensives, reported a similar prevalence of sustained hypertension (29.2%). Only 10% of the Fagard sample, however, were diabetic subjects [27].

White coat hypertension was present in 19.9% of our sample, a prevalence that is similar to another study performed in our Institution (14.4%), but that included diabetic only patients where antihypertensive medication had been suspended before any assessment [28]. This number is also similar to that from population-based studies and other studies that did not include diabetic subjects. However, the prevalence described for diabetic subjects is higher and ranged from 40 to 55% in previous reports [11, 29], in patients who had not yet diagnosis of hypertension.

Among diabetic patients not receiving antihypertensive treatment, the prevalence of MH was estimated to be as high as 30 to 47% [12, 25, 30]. We found a prevalence of 17.5%, a percentage closer to that described in studies that included few or no diabetic subjects, such as those of Piedormenico et al, and of Bobrie et al, that reported a prevalence of 17 and 9.4%, respectively [16, 24].

These discrepancies may be explained as merely the differences between the samples and methodologies. Otherwise, we must consider that hypertensive diabetic patients should be paying more attention to their BP levels and using more antihypertensive agents than nondiabetic hypertensive subjects. Therefore, considering either office BP measurement or ABPM, we observed lower levels of miscontrol of BP when evaluating diabetic hypertensive individuals as compared to pure diabetic populations.

Masked and sustained hypertension have been described as impacting similarly in respect to target organ damage [16], while WCH would be a condition closer to CH [31]. Several studies have shown that patients with MH have a higher prevalence of LVH, increased septal thickness, posterior wall thickness, and RWT [12, 13, 32]. Microalbuminuria was also more prevalent in these patients, although few studies were undertaken with diabetic subjects [12, 33-35]. There are, however, few references concerning an association between subclinical diastolic dysfunction, assessed by echocardiography, and WCH or MH [11, 29, 36]. Neither were we able to find studies with diabetic subjects under antihypertensive treatment in which these issues were considered.

We found, as expected, that SH is associated with more changes in echocardiographic variables related to left ventricular hypertrophy. However, we did not

find neither an association between SH and variables related to diastolic function, nor the expected “dose-response” relationship between the four conditions (CH, WCH MH and SH) and echocardiographic parameters. Contrary to our findings, studies that analyzed the echocardiographic diastolic parameters in diabetic hypertensive subjects without previous antihypertensive treatment demonstrated a higher prevalence of diastolic dysfunction in WCH, MH and SH groups, as compared with normotensive subjects [11, 29, 36]. Half of our sample had a DM2 diagnosis of longer than 10 years, and more than half of those were already using insulin. Moreover, only 30.5% were in adequate metabolic control ($HbA1c \leq 7\%$) [37]. Most of our patients were using three or more antihypertensive drugs, but only 20.9% had an office BP at the accepted level for diabetics patients [37]. Moreover, more than half of our patients already have echocardiographic repercussions related to LHV, while the prevalence of LVH in the adult american population is 15-20% [38].

Considering all these factors, and taking into account that most subjects were selected from a reference outpatient clinic, we must consider that our sample consisted of extremely high cardiovascular risk patients. We can speculate that in such a high risk scenario the use of ABPM could not increase the accuracy of cardiovascular risk stratification provided by office measurements. Our study might be in accordance with other non published negative studies [39]. Therefore, the use of ABPM in clinical practice might be reduced in high-risk patients. Our study did not support the use of ABPM in this context, and the traditional risk stratifications variables within the traditional tools (such as UKPDS Risk Engine and Framingham Score [40, 41]) may still be the main guides to cardiovascular prevention in such high risk patients.

As previously reported in diabetic only patients, we also observed a gradual increase in albuminuria, from the CH group through to SH, with increasing values in the WCH and MH groups, as expected [11, 33]. Despite a statistical significance occurring only in the comparison between SH and CH, it is possible that an increase in sample size could show a more significant difference among the other groups.

There are limitations in our study that deserve mentioning. First, the external validity of our findings should be questioned because our results may not be applicable to a lower risk hypertensive diabetic population. Secondly, echocardiographic variables are surrogate endpoints, and the capacity of ABPM to help in the risk stratification of high risk hypertensive diabetic patients might be better evaluated in studies with hard endpoints. And finally, our results were derived from a cross-section design study that has its own methodological limitations. Ideally, longitudinal studies with hard cardiovascular endpoints that include high risk hypertensive diabetic patients could better analyze the usefulness of ABPM in risk stratification.

In conclusion, our results showed that in diabetic hypertensive patients with a high-risk cardiovascular profile the prevalence of WCH and MH are lower than in pure diabetic population. We did not find a “dose-response” association between the four hypertensive phenotype and echocardiographic variables of hypertrophy and diastolic function. Thus, the use of ABPM beyond the classic cardiovascular risk stratification tools must be questioned for these high-risk patients.

References

1. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Clinical practice: nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-51.
2. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886-92.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
4. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HA, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006; 49(8): 1761-9.
5. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580- 91.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.

7. Mazze RS, Robinson R, Simonson G, Idrogo M, Simpson B, Kendall D, et al. Undetected, uncontrolled blood pressure in type 2 diabetes: self-monitored blood pressure profiles. *Blood Press* 2004; 13: 335- 42.
8. Clement, DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory bloodpressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348 (2407-15).
9. Hwang ES, Choi KJ, Kang DH, Nam GB, Jang JS, Jeong YH, et al. Prevalence, predictive factor, and clinical significance of white-coat hypertension and masked hypertension in Korean hypertensive patients. *Korean J Intern Med* 2007; 22: 256-62.
10. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005; 45: 499–504.
11. Ng CM, Yiu SF, Choi KL, Choi, CH, Ng YW, Tiu SC. Prevalence and significance of white-coat hypertension and masked hypertension in type 2 diabetics. *Hong Kong Med J* 2008; 14: 437- 43.
12. Leitão CB, Canani, LH, Kramer CK, Boza JC, Pinotti AF, Gross JL. Masked Hypertension, Urinary Albumin Excretion Rate, and Echocardiographic Parameters in Putatively Normotensive Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1255-60.
13. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel Vinay N, Chateller G, Plouin PC. Masked Hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26: 1715-25.

14. Ben-Dov IZ, Kark JD, Mekler J, Shaked E, Bursztyn M. The white coat phenomenon is benign in referred treated patients: a 14-year ambulatory blood pressure mortality study. *J Hypertens* 2008; 26: 699-705.
15. Mancia, G., Facchetti, R., Bombelli, M., Grassi, G. and Sega, R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006 ; 47 : 846-53.
16. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25: 2193-8.
17. Konstantopoulou AS, Konstantopoulou PS, Papargyriou IK, Liatis ST, Stergiou GS, Papadogiannis DE. Masked, white coat and sustained hypertension: comparison of target organ damage and psychometric parameters. *J Human Hypertension* 2010; 24: 151-7.
18. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ and Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985 8, 491-8.
19. Neumann C, Schmid H. Standardization of a computerized method for calculating autonomic function test responses in healthy subjects and patients with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res*. 1997; 30(2):197-205.
20. The Task Force for the Management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105- 87.

21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.
22. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chem* 1972; 18: 499-502.
23. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
24. Pierdomenico SD, Domenico L, Bucci Ana, di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1422-8.
25. Marchesi C, Maresca AM, Solbiati F, Franzetti I, Laurita E, Nicolini E, et al. Masked Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus: relationship with left-ventricular structure and function. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1079-84.
26. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging: a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1903-14.

27. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 801-7.
28. Kramer CK, Leitão CB, Canani LH, Gross JL. Impacto f White-coat hypertension on microvascular complications in type 2 Diabetes. *Diabetes Care*; 2008; 31: 2233- 37.
29. Ruxer J, Mozdzan M, Baranski M, Wozniak-Sosnowska U, Maerkuszewski L. "White coat hypertension" in type 2 diabetic patients. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117 (10): 452-6.
30. Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, Pickering T, Kazuyuki S, Kario K. Masked hypertension in Diabetes Mellitus: a potential risk. *J Clin Hypertens*. 2007; 9: 601-7.
31. Tomiyama M, Horio T, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakata, H, et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension. *J Human Hypertens* 2007; 21: 212-9.
32. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Magrini F, et al. Isolated ambulatory hypertension and changes in target organ damage in treated hypertensive patients. *J Human Hypertens* 2005; 19: 471-7.
33. Sakagushi K, Horimatsu T, Kishi M, Takeda A, Ohnishi Y, Koike T, et al. Isolated home hypertension in the morning is associated with target organ damage in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 225-31.

34. Wiinberg N, Bang LE, Wachtell K, Larsen J, Olsen MH, Tuxen C, et al. 24h Ambulatory blood pressure in patients with ECG-determined left ventricular hypertrophy: left ventricular geometry and urinary albumin excretion- a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 391-6.
35. Kato T, Horio T, Tomiyama M, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for microalbuminuria in treated hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 22: 911-6.
36. Soma J, Wideroe, TE, Dahl K, Rossvoll O, Erpe, TS. Left Ventricular Systolic and Diastolic Function Assessed with Two-Dimensional and Doppler Echocardiography in White-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 190-6.
37. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2012; 31 (Suppl 1): S12-54.
38. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WP, Castelli WP. Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
39. Zhou A, Obuchowski N, McClish D. Issues in meta-analysis for diagnostic tests. In: Zhou A, Obuchowski N, McClish D, eds. *Statistical methods in diagnostic medicine*. New York: Wiley & Sons, Inc; 2002. p. 222-40.
40. Kannel, W.B., Feinleib, M., McNamara, P.M., Garrison, R.J. and Castelli, W.P. (1979) An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol* 110, 281-90.

41. Stevens, R.J., Kothari, V., Adler, A.I. and Stratton, I.M. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001; 101, 671-9.

Tables

Table 1. Characteristics of the patients studied, according to their office blood pressure and daytime ambulatory blood pressure monitoring.

	Controlled Hypertension (n= 87)	White- coat Hypertension (n=60)	Masked Hypertension (n= 53)	Sustained Hypertension (n=102)	P
Age (years)	57.0 ± 5.8	57.7 ± 6.6	57.6 ± 5.9	56.8 ± 6.4	0.80
Women	62 (71.3)	38 (63.3)	33 (62.3)	60 (58.8)	0.55
Caucasian	66 (75.9)	45 (75.0)	32 (60.4)	66 (64.7)	0.13
Diabetes Duration (years)	9 (6- 16)	10 (5- 16)	10 (3.8- 16.3)	10 (5- 17)	0.79
Smoking					0.37
Never Smoked	48 (55.2)	38 (65.5)	27 (51.9)	48 (47.0)	
Current Smoker	9 (10.3)	4 (6.9)	7 (13.5)	17 (16.7)	
Former Smoker	30 (34.5)	16 (27.6)	18 (34.6)	37 (36.3)	
Previous cardiovascular disease	19 (21.8)	15 (25.0)	11 (20.8)	28 (27.5)	0.75
Medications in use					
Metformin	82 (94.3)	51 (85.0)	47 (90.4)	88 (86.3)	0.23
Sulfonylureas	36 (41.4)	25 (41.7)	13 (25.0)	32 (31.4)	0.13
Insulin	45 (51.7)	25 (41.7)	18 (34.6)	54 (52.9)	0.11
Diuretics	72 (82.8)	52 (86.7)	42 (80.8)	75 (74.3)	0.24
ACEI and/or ARA2	70 (80.5)	45 (75.0)	48 (90.6)	87 (85.3)	0.13
Calcium channel blockers	28 (32.2)	19 (31.7)	14 (26.9)	38 (37.6)	0.59
Beta- blockers	51 (58.6)	39 (65.0)	21 (40.4)	44 (43.6)	0.01
Antiplatelet	60 (69.0)	40 (66.7)	35 (67.3)	61 (60.4)	0.63
Statins	63 (72.4)	46 (76.7)	36 (69.2)	63 (63.0)	0.28
≥ 3 antihypertensive drugs	68 (78.2)	45 (75.0)	42 (80.7)	77 (77.0)	0.92

BMI (kg/ m²)	30.0 ± 4.7	30.7 ± 4.2	30.0 ± 3.2	29.7 ± 4.1	0.55
Plasma glucose (mg/dL)	161.4 ± 80.0	163.6 ± 65.8	145.9 ± 53.7	156.0 ± 70.2	0.59
HbA1c (%)	8.3 ± 1.9	8.3 ± 1.9	7.9 ± 2.0	8.2 ± 1.7	0.66
Total cholesterol (mg/dL)	173.9 ± 36.9	179.1 ± 42.4	176.9 ± 41.1	183.2 ± 49.1	0.58
HDL – cholesterol (mg/dL)	39.8 ± 8.7	42.7 ± 9.7	43.9 ± 16.2	42.5 ± 12.6	0.24
Triglycerides (mg/dL)	152.0 (102.0- 256.5)	140.5 (96.5- 201.8)	148.5 (104.0- 213.0)	173.0 (112.3- 237.8)	0.98
GFR (mL/min/1.73m²)	87.8 ± 23.1	87.1 ± 30.7	92.5 ± 32.9	83.9 ± 23.8	0.39
UAER (µg/min)	0.72 ± 0.68	1.04 ± 0.91	1.04 ± 0.73	1.19 ± 0.82*	0.00
US CRP	2.9 (1.0- 7.7)	4.8 (1.0- 8.2)	1.2 (1.1- 1.3)	3.3 (0.9- 7.0)	0.53
Autonomic neuropathy	21 (24.1)	16 (26.7)	16 (30.2)	34 (33.3)	0.13
Diabetic retinopathy**	15 (28.3)	15 (34.9)	12 (31.6)	20 (30.3)	0.92

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range). Categorical variables are expressed as number (%). Tukey test for post hoc analysis. ARA2: angiotensin receptor antagonist 2; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; BMI: body mass index; US CRP: ultra-sensitive C-reactive protein; GFR: glomerular filtration rate calculated by the MDRD equation; UAER: urinary albumin excretion rate. UAER values shown in logarithm. Kruskal-Wallis test for CRP US analysis, for others, ANOVA and χ^2 test.

*P= 0.01 vs HC group. ** Analyzed 53, 43, 38 and 66 patients in groups CH, WCH, MH and SH, respectively.

Table 2. Blood pressure levels according to the office blood pressure and daytime ambulatory blood pressure monitoring of the patients studied.

	Controlled Hypertension (n= 87)	White-coat Hypertension (n= 60)	Masked Hypertension (n= 53)	Sustained Hypertension (n= 102)	P
Office					
Systolic BP	127.6 ± 8.6	153.1 ± 12.0*	127.7 ± 9.1	158.8 ± 16.6* [∞]	< 0.001
Diastolic BP	75.2 ± 6.3	86.4 ± 9.3*	76.4 ± 7.3	88.3 ± 10.8*	< 0.001
24 h ABPM					
Systolic BP	119.0 ± 14.3	122.2 ± 7.9	137.6 ± 13.4 [§]	142.9 ± 15.2 ^{§∞}	< 0.001
Diastolic BP	71.0 ± 14.3	71.3 ± 7.1	82.2 ± 8.4 [§]	82.0 ± 8.2 [§]	< 0.001
Daytime ABPM					
Systolic BP	122.4 ± 9.6	122.7 ± 9.5	141.0 ± 11.9 [§]	147.1 ± 12.6 [§]	< 0.001
Diastolic BP	73.1 ± 7.7	72.7 ± 7.7	85.3 ± 8.0 [§]	85.1 ± 8.4 [§]	< 0.001
Nighttime ABPM					
Systolic BP	112.9 ± 12.1	116.0 ± 12.8	131.0 ± 19.7 [§]	135.9 ± 17.7 [§]	< 0.001
Diastolic BP	64.4 ± 8.3	64.7 ± 8.2	75.7 ± 11.8 [§]	74.5 ± 9.7 [§]	< 0.001

Data are expressed as mean ± standard deviation. ANOVA test and Tukey test for post hoc analysis. P < 0.001 for all comparisons. BP: blood pressure. 24h ABPM: 24-hour arterial blood pressure monitoring. * Vs. “controlled hypertension” and “masked hypertension”. § Vs. “controlled hypertension” and “white-coat hypertension”. ∞ Vs. “masked hypertension”.

Table 3. Echocardiographic variables related to cardiac chamber diameters according to office BP and daytime ambulatory blood pressure monitoring of the patients studied.

	Controlled Hypertension (n= 87)	White-coat Hypertension (n= 60)	Masked Hypertension (n= 53)	Sustained Hypertension (n=102)	P
Aorta (cm)	3.2 ± 0.3	3.1 ± 0.3	3.1 ± 0.3	3.2 ± 0.4	0.22
Left Atrium (cm)	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.4	3.8 ± 0.5	0.82
LVSD (cm)	2.9 ± 0.4	2.9 ± 0.4	2.8 ± 0.3	2.9 ± 0.4	0.51
LVDD (cm)	4.6 ± 0.5	4.6 ± 0.5	4.5 ± 0.5	4.6 ± 0.5	0.65
Rigth Ventricle (cm)	2.2 ± 0.3	2.1 ± 0.3	2.2 ± 0.3	2.2 ± 0.3	0.67
LVEF (%)	64.7 ± 5.6	64.4 ± 5.5	64.7 ± 5.3	64.7 ± 5.0	0.98

Data are mean ± SD. LVSD: Left ventricular systolic diameter; LVDD: Left ventricular diastolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction. ANOVA *test*.

Table 4. Echocardiographic variables related to left ventricular hypertrophy according to office BP and daytime ambulatory blood pressure monitoring of the patients studied.

	Controlled Hypertension (n=87)	White-coat Hypertension (n=60)	Masked Hypertension (n=53)	Sustained Hypertension (n=102)	P
RWT	0.42 ± 0.07	0.42 ± 0.07	0.43 ± 0.06	0.45 ± 0.08*	0.026
Septum Thickness (cm)	0.98 ± 0.18	0.98 ± 0.16	0.99 ± 0.15	1.04 ± 0.16	0.054
PW Thickness (cm)	0.93 ± 0.14	0.93 ± 0.15	0.93 ± 0.12	0.99 ± 0.16**	0.004
LVMI (g/m²)	98.2 ± 31.8	95.1 ± 29.2	92.8 ± 28.6	105.1 ± 29.8	0.061
LVMI (g/h^{2.7})	48.5 ± 14.6	48.1 ± 15.1	46.7 ± 14.3	52.1 ± 16.0	0.123
LAVI (mL/m²)	28.3 ± 11.3	29.5 ± 10.7	27.0 ± 7.5	30.2 ± 9.8	0.282
LVH	47 (54.0)	28 (46.0)	25 (47.2)	64 (62.8)	0.143

Data are mean ± SD and n (percentage). RWT: relative wall thickness; PW: posterior wall; LVMI: left ventricular mass index; LAVI: left atrial volume index. *P= 0.01 vs. all other groups. **P=0.056 vs. CH, WCH and MH. ANOVA test, *post hoc* Tukey test.

Table 5. Echocardiographic variables related diastolic dysfunction according to office BP and daytime ambulatory blood pressure monitoring of the patients studied.

	Controlled Hypertension (n=87)	White-coat Hypertension (n=60)	Masked Hypertension (n=53)	Sustained Hypertension (n=102)	P
E wave velocity (m/s)	0.77 ± 0.20	0.76 ± 0.20	0.78 ± 0.16	0.74 ± 0.14	0.61
A wave velocity (m/s)	0.80 ± 0.24	0.80 ± 0.23	0.83 ± 0.22	0.84 ± 0.23	0.53
E wave DT (m/s)	239.5 ± 40.8	225.0 ± 49.5	231.0 ± 34.9	240.4 ± 47.4	0.12
A wave length (cm/s)	180.6 ± 44.3	184.7 ± 46.2	176.0 ± 44.5	178.6 ± 40.9	0.75
E/A ratio (m)	0.96 ± 0.29	1.01 ± 0.35	0.96 ± 0.28	0.90 ± 0.29	0.17
E' wave velocity (m/s)	0.07 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.14
A' wave velocity (m/s)	0.10 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.87
E/E'ratio	10.8 ± 3.1	11.0 ± 5.2	11.4 ± 3.5	11.3 ± 3.1	0.72
IVRT (m/s)	109.7 ± 18.9	108.8 ± 19.6	105.6 ± 16.0	111.0 ± 16.7	0.34

Data are mean ± SD and n (percentage). IVTR: isovolumetric relaxation time; DT: E wave deceleration time. ANOVA and χ^2 test.

Figure legends

Figure 1. Diagram showing the flow of participants.

Figure 2: Distribution of patients into four groups on the basis of daytime ambulatory blood pressure and office blood pressure.

Figure 3: Distribution of patients into four groups according to the presence of diabetic nephropathy (spot urine albumin concentration above 17 mg/L or the presence of protein in qualitative urine analyses) P for trend= 0.001.

Figures

Figure 1.

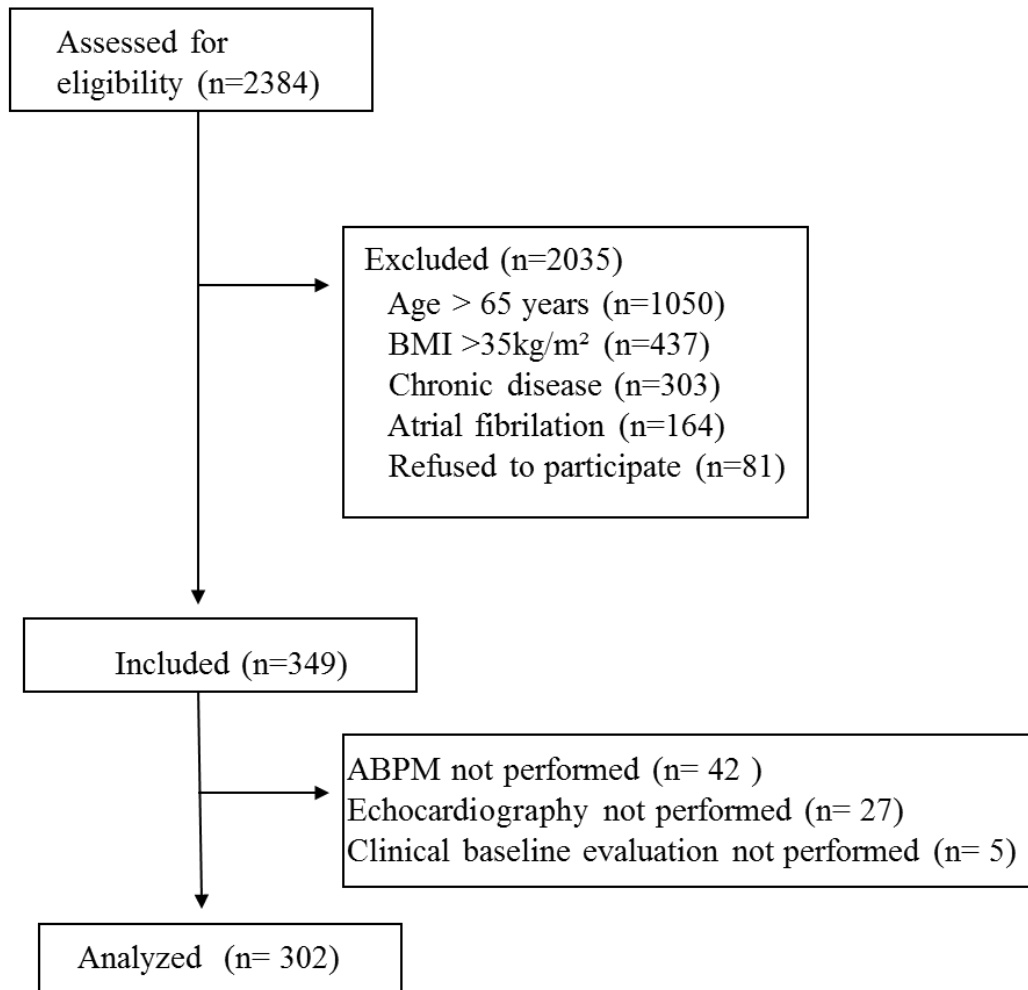


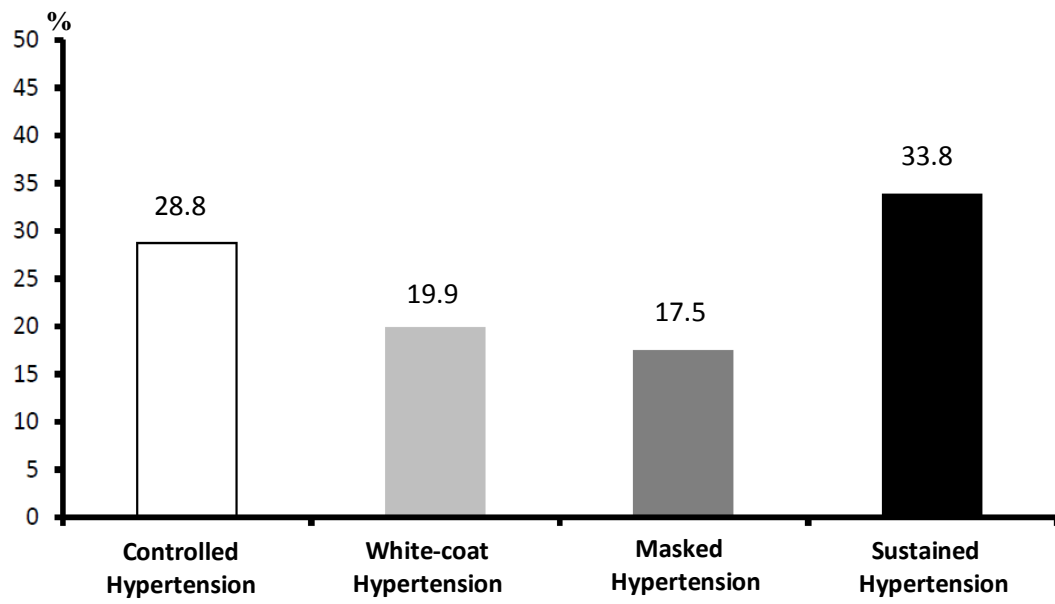
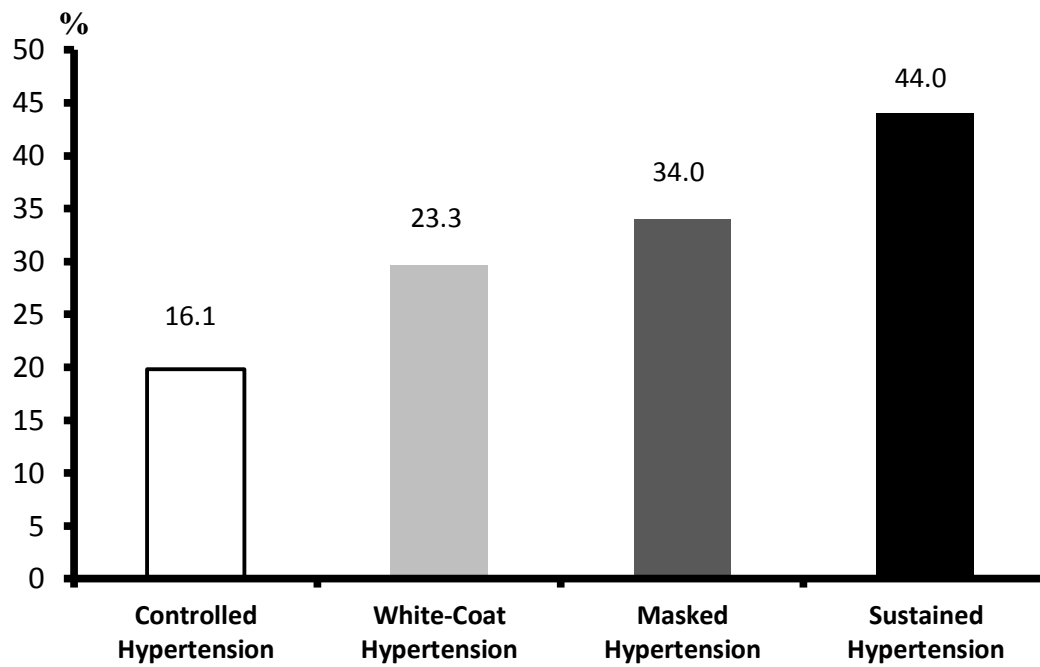
Figure 2.

Figure 3.

Anexos

Anexo 1. Termo de consentimento livre e esclarecido

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Utilização de diferentes métodos de avaliação não invasiva para caracterização de risco cardiovascular em pacientes hipertensos portadores de diabetes mellitus tipo 2

(Nome completo do PACIENTE - preencher em letra de forma) RG / Estado

O Sr. (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem por objetivo avaliar o risco cardiovascular causado pela hipertensão e pelo diabetes. Para isto, serão feitos exames (Monitorização de Pressão de 24 horas (MAPA), será feito exame de fundo de olho (FO), testes de Ewing, índice tornozelo-braquial (ITB), ecocardiograma e exames laboratoriais de rotina), como descritos abaixo:

A MAPA é um exame que permite que tenhamos várias medidas de sua pressão em 24 horas, incluindo a noite. O equipamento fica acoplado ao corpo, braço e abdômen, o que pode eventualmente ser desconfortável, mas ele não pode ser retirado antes do final do exame, sob pena de comprometer o resultado final. Os riscos que o Sr. (a) ficará exposto serão insignificantes, incluindo eventual formigamento no braço durante a compressão do manguito nas medidas de pressão. O FO é a realização de uma fotografia digital do olho e exige o uso de um colírio que é rotineiramente utilizado em avaliações oftalmológicas e produz momentâneo aumento da pupila. O procedimento possui mínimos riscos de complicações que serão avaliados individualmente antes da realização do exame pelo oftalmologista responsável. O ITB consiste na verificação da pressão arterial no tornozelo e no braço, e não exige maiores recomendações. Os testes de Ewing avaliam a frequência dos batimentos de seu coração monitorados por eletrocardiograma durante a respiração e mudanças de posição. O ecocardiograma permite avaliar imagens do coração e sua função e não traz riscos. Todos os outros exames (de laboratório) serão os da rotina de sua avaliação aqui no HCPA.

Inicialmente será aplicado um questionário com dados de sua história médica e coletados dados de exame físico como peso, altura, medida da cintura e quadril e aferição da pressão arterial. Após, o Sr. (a) será encaminhado para as avaliações já referidas.

Estes exames aos quais o Sr. (a) está sendo submetido, lhe proporcionarão benefícios imediatos e tardios. Os imediatos consistem em verificar de forma muito precisa sua pressão arterial, como está seu diabetes e a função dos seus rins. Os benéficos tardios compreendem o acompanhamento da evolução da sua doença bem como possíveis tratamentos no futuro.

Não haverá despesas pessoais para o Sr. (a) em qualquer fase desta pesquisa, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensações financeiras relacionadas à sua participação.

Foi dada a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso me traga prejuízo. A informação será utilizada somente para fins de pesquisa.

A minha assinatura neste Consentimento Livre e Esclarecido dará autorização ao coordenador do estudo, ao Comitê de Ética do hospital de utilizarem os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando minha privacidade.

O voluntário que assina este documento declara ter recebido uma explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que se submete de livre e espontânea vontade. Posso contatar com a Dra Beatriz Schaan e equipe relacionada para esclarecimento de qualquer dúvida através dos telefones de contato 0xx51 21018127 (Dra Beatriz Schaan), ou 0xx 51 21018491 (Ambulatório de HAS do HCPA).

Assino o presente documento, em duas vias de igual teor, ficando uma em minha posse.

Porto Alegre, _____, _____, _____.
(dia) (mês) (ano)

Assinatura do Voluntário: _____

Anexo 2. Ficha clínica de atendimentoIdentificação

Nome: _____

Nº do Registro: _____ Data Nascimento: ____/____/____

Sexo: () F () M Fones contato: 1 _____; 2 _____

Dentre as opções qual você enquadra: () 1. Branco () 2. Preto () 3. Mulato () 4. Oriental ()

5. Índio () 6. Outros

História familiar de DM: () negativa () positiva : _____

Tabagismo = () Nunca fumou; () Sou fumante há ____ anos, e fumo em média ____ cigarros por dia.; () Sou ex-fumante. Parei de fumar há ____ meses/anos, fumei por ____ anos, em média ____ cigarros por dia.

Histórico

Comorbidades:

Drogas em uso:

Sim	Não

IAM prévio
CRM prévia
ACTP prévia
IC

() IECA	() Insulina	() VDD
() Diurético	() Metformina	() AC
() ARA II	() Sulfoniluréias	() BB
() Sinvastatina	() Antiagregante	

Tempo de DM referido (anos): _____

Exame Físico

Data: ____ / ____ / ____

PAS: _____ PAD: _____ FC: _____

Peso: _____ Altura: _____

Cintura: _____ Quadril: _____

Laboratório (validade de até 6 meses)

Glicose (mg/dL)

HbA1c (% Hb)

PCR (mg/L)

Colesterol Total (mg/dL)

Triglicerídeos (mg/dL)

Microalbuminúria (mg/dl)

EQU (proteínas)

Data	Checklist
	MAPA
	FO
	ITB
	TNA
	ECOCARDIO

