



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE Mestrado
INTEGRADO EM MEDICINA**

FILOMENA ISABEL FARIA DE SÁ

***DIABETES MELLITUS TIPO 2 E DOENÇA
CORONÁRIA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA MANUELA CARVALHEIRO**

MARÇO 2010

**DIABETES MELLITUS TIPO 2 E DOENÇA
CORONÁRIA
ARTIGO DE REVISÃO**

Filomena Isabel Faria de Sá¹

**¹Aluna da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
sa.filomena@gmail.com**

Professora Doutora Manuela Rebelo Carvalheiro²

**² Professora Auxiliar de Endocrinologia da Faculdade de
Medicina da Universidade de Coimbra**

ÍNDICE

RESUMO	1
ABSTRACT	3
ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	5
INTRODUÇÃO	6
DISTÚRBIOS METABÓLICOS ASSOCIADOS À DIABETES MELLITUS	7
Resistência à Insulina.....	7
A Síndrome Metabólica.....	8
RELAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 2 E DOENÇA CORONÁRIA	9
Disfunção Endotelial.....	10
Dislipidémia.....	11
Trombogénese.....	12
Stress Oxidativo.....	12
Neuropatia Autónoma.....	14
Contributo Genético.....	14
PREVENÇÃO DA DOENÇA CORONÁRIA EM DOENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2	16
Rastreio de Doença Coronária em Doentes Diabéticos.....	16
<i>Contributo Genético</i>	22
<i>Disfunção Eréctil</i>	23
Modificação dos Factores de Risco para Doença Coronária e Controlo Glicémico.....	24
<i>Hipertensão</i>	29
<i>Microalbuminúria</i>	31
<i>Dislipidémia</i>	32
<i>Aspirina e Bloqueadores-Beta</i>	38
<i>Tabagismo</i>	39
<i>Evidências Nutricionais Recentes</i>	40

Não adesão à Terapêutica Preventiva e Sub-prescrição da Medicação.....	43
<u>ANTI-DIABÉTICOS ORAIS USADOS NA DOENÇA CORONÁRIA</u>	43
TRATAMENTO DA DOENÇA CORONÁRIA EM DOENTES COM DIABETES	
<u>MELLITUS TIPO 2</u>	47
Isquemia Aguda do Miocárdio.....	47
<u>REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA</u>	49
PTCA (Angioplastia Coronária Transluminal Percutânea).....	50
Colocação de Stents por Intervenção Coronária Percutânea (PCI).....	51
Re-estenose Intra-stent.....	52
CABG - <i>Coronary Artery Bypass Graft surgery</i> (Colocação cirúrgica de bypass coronário por enxerto).....	55
Recomendações das <i>Guidelines</i> Contemporâneas sobre PCI.....	58
<u>CONCLUSÕES</u>	59
<u>AGRADECIMENTOS</u>	61
<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	62

RESUMO

A diabetes mellitus tipo 2 é já considerada uma “epidemia mundial”. A sua prevalência está a aumentar rapidamente tanto em países desenvolvidos como em vias de desenvolvimento. Actualmente, há uma tendência para encarar a diabetes mellitus tipo 2 mais como uma “doença vascular” e não tanto como um distúrbio metabólico, devido ao elevado risco de eventos cardiovasculares que esta doença acarreta. A doença coronária constitui a maior causa de morbidade e mortalidade entre doentes diabéticos, manifestando-se, nestes, geralmente de forma mais difusa e agressiva do que nos não diabéticos.

O objectivo deste artigo de revisão é esclarecer a relação entre diabetes mellitus tipo 2 e doença coronária, quais os factores que nela estão implicados, bem como os avanços recentes a nível de prevenção e tratamento da doença coronária em doentes com diabetes mellitus tipo 2, recorrendo a uma revisão bibliográfica actualizada do tema para alcançar tal objectivo.

Existe uma série de factores intervenientes na relação entre diabetes mellitus tipo 2 e doença coronária, nomeadamente: disfunção endotelial, “dislipidémia diabética”, hipercoagulabilidade, comprometimento da fibrinólise, hiperagregação plaquetar, stress oxidativo, neuropatia autónoma e, ainda, um possível contributo genético. Em termos de prevenção, para além da optimização do controlo glicémico, é fundamental implementar uma intervenção multifactorial focada na modificação dos factores de risco para doença coronária. O tratamento ideal de doentes diabéticos tipo 2 com isquémia aguda do miocárdio requer o uso de terapêuticas comprovadas (tais como a aspirina ou bloqueadores-beta), um controlo glicémico óptimo, o uso de inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa e a aplicação do procedimento de revascularização mais adequado. A colocação cirúrgica de bypass coronário

por enxerto continua a ser o procedimento de eleição nestes doentes, contudo, os avanços técnicos realizados nesta área, durante os últimos anos, têm resultado numa melhoria significativa da capacidade de revascularização e segurança crescente no que respeita à realização de intervenção coronária percutânea. Os resultados de estudos actualmente em curso são aguardados para uma melhor compreensão e comparação da eficácia destes dois métodos de revascularização em doentes com diabetes mellitus.

Palavras-chave: Diabetes mellitus, Doença coronária, Enfarte agudo do miocárdio, PTCA (Angioplastia coronária transluminal percutânea), PCI (Intervenção coronária percutânea), CABG (Colocação cirúrgica de bypass coronário por enxerto).

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is already considered a “global epidemic”. Its prevalence is rapidly increasing in both developed and developing countries. Nowadays, there is a tendency to face the type 2 diabetes mellitus as a “vascular disease” rather than as a metabolic disorder, due to the high risk of cardiovascular events of this illness. Coronary heart disease is the major cause of morbidity and mortality in diabetic patients and it usually occurs, in these, more diffuse and aggressive than in non-diabetics.

The purpose of this review article is to clarify the relationship between type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease, which factors are involved in it as well as recent advances in terms of prevention and treatment of coronary disease in patients with type 2 diabetes, using an update literature review of the issue to achieve this goal.

There is a number of factors involved in the relationship between type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease, including: endothelial dysfunction, “diabetic dyslipidemia”, hypercoagulability, impaired fibrinolysis, platelet hyperaggregability, oxidative stress, autonomic neuropathy and, even, a possible genetic contribution. In terms of prevention, in addition to optimization of glycemic control is essential to implement a multifactorial intervention focused on modification of risk factors for coronary heart disease. The ideal treatment of type 2 diabetic patients who have acute myocardial ischemia requires the use of proven therapeutic strategies (such as aspirin or beta-blockers), an optimal glycemic control, the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and the application of the revascularization procedure more appropriate. The coronary artery bypass graft surgery remains the procedure of choice in these patients, however, technical advances in this field, during the last few years, have resulted in a significant improvement in the ability of

revascularization and increasing security concerning to the performance of percutaneous coronary intervention. The results of on-going studies are expected to better understand and compare the effectiveness of these two methods of revascularization in patients with diabetes mellitus.

Key-words: Diabetes mellitus, Coronary heart disease, Acute myocardial infarction, PTCA (Percutaneous transluminal coronary angioplasty), PCI (Percutaneous coronary intervention), CABG (Coronary artery bypass graft surgery).

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ACC = *American College of Cardiology*

ACCORD = *Action to Control*

Cardiovascular Risk in Diabetes

ADA = *American Diabetes Association*

ADVANCE = *Action in Diabetes and*

Vascular disease: preterax and diamicron

modified release Contolled Evaluation

AHA = *American Heart Association*

APOE = Apolipoproteína E

ARAs = Antagonistas dos receptores da
angiotensina

AVC = Acidente vascular cerebral

BARI = *Bypass Angioplasty Revascularization*
Investigation

BARI 2D = *Bypass Angioplasty*
Revascularization Investigation 2 Diabetes

CABG = *Coronary artery bypass graft*
surgery (colocação cirúrgica de bypass
coronário por enxerto)

CAC = Cálculo arterial coronário

CPM = Cintigrafia de perfusão miocárdica

DC = Doença coronária

DE = Disfunção erétil

DM = Diabetes mellitus

EAM = Enfarte agudo do miocárdico

ESD = Ecocardiografia de stress com
dipiridamol

FR = Factor de risco

HbA1c = Hemoglobina glicada

HDL = Lipoproteína de alta densidade

HDL-col = Colesterol HDL

HTA = Hipertensão arterial

ICAM-1 = Moléculas de adesão intracelular

PCI = Intervenção coronária percutânea

IECAs = Inibidores da enzima de conversão
da angiotensina

LDL = Lipoproteína de baixa densidade

LDL-col = Colesterol LDL

NCEP ATP III = *National Cholesterol*

Education Program Adult Treatment Panel III

NO = Óxido nítrico

PA = Pressão arterial

PCR = Proteína C-reativa

PFGA = Produtos finais de glicação avançada

PTCA = Angioplastia coronária transluminal
percutânea

RPFGA = Receptores de produtos finais de
glicação avançada

SCAI = *Society for Cardiovascular*
Angiography and Interventions

SFP = Stent farmacológico com paclitaxel

SFS = Stent farmacológico com sirolimus

SNP = Polimorfismo de nucleotídeo único

SPECT = Tomografia computadorizada de
emissão de fóton único

TAC = Tomografia axial computadorizada

TG = Triglicérides

TZDs = Tiazolidinedionas

UCP2 = *Uncoupling protein 2*

UKPDS = *United Kingdom Prospective*
Diabetes Study

VCAM-1 = Moléculas de adesão celular
vascular

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) tipo 2 é uma entidade patológica que afecta cerca de 6,6% da população mundial (IDF, 2009) e cerca de 11,7% da população portuguesa (SPD, 2009), estando a sua prevalência a aumentar rapidamente tanto em países desenvolvidos como em vias de desenvolvimento (Berry et al. – Part I, 2007). Estima-se que a sua prevalência mundial em 2030 seja de aproximadamente 7,8% (IDF, 2009). Abrange mais de 80% da população diabética mundial e surge, geralmente, após os 40 anos de idade, possuindo uma forte componente hereditária e estando, frequentemente, associada ao sedentarismo. Trata-se de uma doença que acarreta importantes complicações macro e microvasculares, sendo que mais de 65% das mortes em pessoas com diabetes são devidas a causas cardiovasculares (Bulugahapitiya et al., 2009). A doença coronária (DC) constitui a maior causa de morbidade e mortalidade entre estes doentes (Carneiro, 2004).

As pessoas com diabetes possuem um risco de DC duas vezes superior à população geral e um risco de mortalidade cardiovascular duas a quatro vezes mais elevado do que as não diabéticas (Bulugahapitiya et al., 2009). A DM constitui um factor de risco cardiovascular major e é considerada, actualmente, como sendo um equivalente de DC (Paulo et al., 2004). O risco é ainda maior na mulher. Estas doentes têm uma taxa de mortalidade cinco a oito vezes mais elevada do que as mulheres não diabéticas (Hurst e Lee, 2003). Segundo Haffner e colaboradores, os doentes diabéticos sem história de enfarte agudo do miocárdio (EAM) têm o mesmo risco de DC que os não diabéticos com EAM prévio (Haffner et al., 1998). Em função destas evidências, a DM passou a ser encarada como uma "doença vascular" (Hurst e Lee, 2003).

Neste artigo de revisão, pretendo esclarecer a relação entre DM tipo 2 e DC, quais os factores que nela estão implicados, bem como os avanços recentes a nível de prevenção e tratamento da DC em doentes com DM tipo 2, recorrendo a uma revisão bibliográfica actualizada do tema para alcançar tal objectivo.

DISTÚRBIOS METABÓLICOS ASSOCIADOS À DIABETES MELLITUS

Resistência à Insulina

A DM tipo 2 é uma doença multifactorial que depende de factores hereditários e ambientais. Os dois distúrbios metabólicos major que caracterizam a DM tipo 2 são: a secreção diminuída de insulina pelas células beta-pancreáticas e a resistência periférica à acção da insulina ou resistência à insulina, sendo que, na ausência de um défice de secreção de insulina, a resistência à insulina pode não ser suficiente para provocar DM (Gerich, 2000). A resistência à insulina resulta de factores ambientais, nomeadamente hábitos de vida caracterizados por redução progressiva de actividade física e de gastos de energia e pelo consumo aumentado de calorias, gorduras e ácidos gordos saturados. A disfunção das células beta-pancreáticas parece resultar de uma susceptibilidade genética acrescida de um esforço aumentado para compensar a resistência à insulina.

A resistência à insulina, muitas vezes, precede o início da DM e existe já em estádios pré-diabéticos. Assim, uma glico-regulação anormal consiste num espectro onde a anomalia da glicemia em jejum (AGJ), a tolerância diminuída à glicose (TDG) e a obesidade (sobretudo central ou obesidade abdominal) são os estádios intermédios. Os três estádios aumentam o risco de desenvolvimento de DM tipo 2. Dados epidemiológicos recentes estimam que a

prevalência da AGJ e da TDG esteja entre 8% a 12% da população adulta. Entre os doentes com DM tipo 2, cerca de 80% são obesos ou têm excesso de peso (Berry et al. – Part I, 2007).

A Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica, também conhecida como síndrome da insulino-resistência ou síndrome X (Quadro 1), afecta 50 a 75 milhões de americanos e muitas vezes precede a diabetes (Ford et al., 2002). A nível mundial, estima-se que a sua prevalência esteja entre os 10% e os 60% (Cameron et al., 2004). Um estudo recente (PORMETS), concluiu que a prevalência da síndrome metabólica em Portugal, actualmente, é de 45,8% (SPDM, 2010). A síndrome metabólica consiste num distúrbio metabólico definido por cinco parâmetros (Quadro I), dos quais três devem estar presentes para que o diagnóstico possa ser colocado (um deles tem de ser obrigatoriamente a obesidade central) (Alberti et al., 2005).

Quadro I. Definição da Síndrome Metabólica.

1. Obesidade central (definida como circunferência abdominal ≥ 94 cm nos homens e ≥ 80 cm nas mulheres, de origem europeia, sendo os valores diferentes para as várias etnias)
2. Triglicéridos ≥ 150 mg (1,7 mmol/L)
3. Colesterol HDL < 40 mg/dl (1 mmol/L) em homens e < 50 mg/dl (1,3 mmol/L) em mulheres
4. Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg
5. Glicemia em jejum ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/L)

HDL = Lipoproteína da alta densidade. *Adaptado de: SPDM, 2010.*

Em 2000, Reaven definiu a resistência à insulina como a principal responsável pela síndrome metabólica (Hammoud et al., 2000). Mais recentemente, Lemieux e colaboradores sugeriram que a obesidade central e o fenótipo da “cintura hipertrigliceridémica” (valores elevados de circunferência abdominal e de triglicéridos), parâmetros quantitativos facilmente mensuráveis, podem ser usados como marcadores de medição da resistência à insulina (Berry et al. – Part I, 2007).

Na síndrome metabólica, os adipócitos, principalmente os de maiores dimensões, libertam citocinas e adipocinas que vão gerar um estado inflamatório sistémico responsável pela indução de lesão nos vasos sanguíneos, processo este que vai contribuir para hipertensão arterial (HTA), dislipidémia e resistência à insulina (Hayden e Reaven, 2000). Assim, a síndrome metabólica pode ser encarada como um distúrbio onde a obesidade central conduz a uma inflamação sistémica crónica, disfunção endotelial e resistência à insulina, parâmetros estes que constituem os principais componentes da síndrome (Grundy et al., 2002).

RELAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 2 E DOENÇA CORONÁRIA

O mecanismo de desenvolvimento da aterosclerose em doentes com DM tipo 2 está a tornar-se cada vez mais conhecido. As alterações metabólicas da diabetes interferem com a função de vários tipos celulares, incluindo o endotélio, células musculares lisas e plaquetas (Ferreira, 2002).

O Quadro II mostra os mecanismos fisiopatológicos propostos para explicar a condição da diabetes como factor de risco independente para DC.

Quadro II. Mecanismos responsáveis pela prevalência aumentada de aterosclerose em doentes diabéticos.

- Disfunção endotelial
- “Dislipidemia diabética”
- Hipercoagulabilidade
- Comprometimento da fibrinólise
- Hiperagregação plaquetar
- Stress Oxidativo
- Neuropatia autónoma
- Contributo genético

Adaptado de: Hurst e Lee, 2003

Disfunção Endotelial

A disfunção endotelial é um precursor e um efeito da aterosclerose (Hurst e Lee, 2003). Ao endotélio vascular são atribuídas importantes funções, tais como a manutenção do tónus vascular, o equilíbrio entre a coagulação e a fibrinólise e a modulação da inflamação e da agregação plaquetar. O endotélio tem uma função autócrina/parácrina reguladora da secreção de múltiplos factores relaxantes e constritores. O factor relaxante melhor caracterizado e mais importante é o óxido nítrico (NO). O NO tem uma produção e libertação basais e uma outra dependente da influência de vários agonistas (acetilcolina, bradicinina, substância P e serotonina, entre outros) (Sena et al., 2007).

A diabetes danifica a função endotelial através de vários mecanismos propostos, tais como: LDL oxidadas, hiperglicemia, hiperinsulinémia, stress oxidativo e aumento da

concentração de ácidos gordos. No entanto, as implicações clínicas da disfunção endotelial não estão apenas limitadas à aterosclerose. As células endoteliais também ajudam a formar a circulação colateral, a qual está reduzida em doentes com diabetes, facto este que pode explicar a elevada extensão do enfarte e a insuficiência cardíaca congestiva após EAM nestes doentes (Hurst e Lee, 2003).

Dislipidémia

A dislipidémia é um factor de risco conhecido para a aterosclerose coronária e está frequentemente presente em doentes diabéticos (Jeppesen et al., 1997). Níveis elevados de partículas pequenas e densas de LDL (mais susceptíveis à oxidação), baixos níveis de HDL-colesterol (HDL-col) e níveis elevados de triglicéridos (TG) constituem a condição conhecida como “dislipidémia diabética” (Jeppesen et al., 1997; Hammoud et al., 2000). Num estudo, verificou-se que doentes com “dislipidémia diabética” tiveram um pior prognóstico do que aqueles que tinham níveis elevados isolados de LDL-colesterol (LDL-col) (Jeppesen et al., 1997).

A presença de partículas pequenas e densas de LDL está associada a um aumento triplo da incidência de EAM e constitui uma importante parte da síndrome metabólica. O aumento da oxidação das LDL em doentes diabéticos tem sido associado a um aumento do risco de DC, possivelmente pela promoção da disfunção endotelial. As LDL oxidadas são citotóxicas para o endotélio: prejudicam a vasodilatação dependente do endotélio pela inactivação do NO e causam disrupção endotelial (Hurst e Lee, 2003).

Trombogénese

A propensão para a coagulação está aumentada em doentes diabéticos. O nível do inibidor do activador do plasminogénio (PAI), o qual suprime a fibrinólise, é elevado no soro e nas amostras de ateroma de doentes diabéticos, situação que acarreta um aumento do risco de EAM. Além disso, concentrações elevadas de substâncias pró-trombóticas (tais como o factor tecidual, fibrinogénio e o factor VII) são encontradas em doentes diabéticos (Hurst e Lee, 2003).

A diminuição da função plaquetar pode também participar, de forma significativa, no processo trombótico e tem sido ligada a um nível elevado de glicose plasmática (Shechter et al., 2000). Nos diabéticos, verifica-se uma diminuição da produção de NO e prostaciclina (vasodilatadores) e aumento da produção de fibrinogénio, entre outras alterações. Estes desvios fisiológicos condicionam alterações dos radicais livres de oxigénio e perturbações da homeostase do cálcio, que, no seu conjunto, explicam o aumento do potencial trombótico característico da diabetes (Ferreira, 2002). Este estado de hiperagregação plaquetar consegue explicar a elevada eficácia de agentes anti-agregantes plaquetares, tais como os inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa (Roffi et al., 2001).

Stress Oxidativo

A nível molecular, o stress oxidativo (um aumento relativo dos radicais livres de oxigénio) parece desempenhar um papel na aterogénese diabética. A hiperglicemia leva a um aumento da produção de espécies reactivas de oxigénio e à glicação não-enzimática de proteínas, processo que altera a sua estrutura e função. Estas proteínas alteradas (conhecidas

como produtos finais de glicação avançada - PFGA) acumulam-se em doentes com hiperglicemia crónica (Brownlee, 1995). Os efeitos destes PFGA (alcançados através da ligação a receptores para estes produtos - RPFGA) consistem em aumento da permeabilidade vascular, actividade pró-coagulante, expressão de moléculas de adesão celular (ICAM-1: moléculas de adesão intracelular; VCAM-1: moléculas de adesão celular vascular; E-selectina) e influxo de monócitos, efeitos estes que contribuem para lesão vascular. Estes produtos também alteram o receptor das LDL através de mecanismos de libertação, intervindo assim na dislipidémia (Hurst e Lee, 2003).

Actualmente, os RPFGA possuem uma variante truncada, desprovida de domínios transmembranar e citoplasmático, que é alegadamente conhecida por ser capaz de neutralizar PFGA ou vários ligandos inflamatórios, funcionando assim como factor protector da função vascular. Baixos níveis plasmáticos desta variante estão relacionados com o desenvolvimento e progressão de complicações diabéticas. Um estudo recente, testou a hipótese de que o aumento de PFGA, incluindo a albumina glicada, pode gerar disfunção endotelial severa e exacerbar a gravidade da DC, em doentes diabéticos, via inflamação intensificada, favorecendo a formação de lesões difusas nas artérias atingidas. O referido estudo demonstrou um aumento significativo dos níveis de VCAM-1 e E-selectina em doentes diabéticos vs não diabéticos e demonstrou também um aumento dos níveis de albumina glicada, PCR (Proteína C-reactiva) e ICAM-1 e concentrações diminuídas da variante truncada de RPFGA em doentes diabéticos com DC difusa vs aqueles com DC não-difusa (Jin et al., 2009). Existem outros estudos nesta área com resultados semelhantes, pelo que se conclui que a albumina glicada promove a adesão de monócitos às células endoteliais através do aumento da expressão de moléculas de adesão e induz a produção de citocinas inflamatórias nas células

musculares lisas dos vasos, funcionando como um determinante independente de DC difusa em doentes diabéticos (Jin et al., 2009).

Neuropatia Autônoma

A neuropatia autônoma, que conduz a um aumento da propensão para arritmia, é outro mecanismo possível para a alta morbidade e mortalidade da DC em doentes diabéticos. O desequilíbrio simpato-vagal proveniente da desnervação parassimpática ocorre em 40% a 50% dos doentes. A variação nas áreas de desnervação do miocárdio resultante pode conduzir ao desenvolvimento de um processo arritmico e morte súbita cardíaca (Hurst e Lee, 2003).

Contributo Genético

Estudos genéticos epidemiológicos têm fornecido informações que sustentam a noção de que complicações diabéticas vasculares se desenvolvem principalmente em doentes geneticamente susceptíveis (Levy, 2003). No entanto, a maioria dos genes que contribuem para a susceptibilidade genética à DC em doentes com DM tipo 2 permanece desconhecida (Manfredi et al., 2009). Assim, a título de exemplo, irei referenciar apenas alguns dos genes cuja evidência tem revelado interferirem no risco de DC em doentes com DM tipo 2.

Um alelo comum do cromossoma 9p21 tem sido repetidamente associado a um aumento do risco de DC na população geral e há já evidências recentes de que o risco de DC associado a um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) no cromossoma 9p21 (rs238206), em doentes com DM tipo 2, é ainda maior na presença de um mau controlo glicémico (Doria et al., 2008).

A UCP2 (*uncoupling protein 2*) funciona como um inibidor fisiológico da geração de espécies reactivas de oxigénio no endotélio vascular, nas células musculares lisas da parede vascular e nos macrófagos. Vários estudos têm demonstrado que a UCP2 desempenha uma função anti-aterogénica na parede vascular e pode melhorar a tolerância à isquémia cardíaca. Um série de investigações clínicas tem revelado associações entre uma variante comum na zona promotora da UCP2 (-886>A), correspondente a um SNP, e fenótipos relacionados com obesidade, homeostasia glicémica e dislipidémia. Num estudo recente, foi demonstrado que o alelo A do SNP -866>A na região promotora da UCP2 esteve associado a um baixo risco significativo de DC em doentes do sexo masculino com DM tipo 2. Os mecanismos que estão por trás desta associação alélica necessitam de ser investigados em estudos futuros (Cheurfa et al., 2008).

As glutationas S-transferases (GSTs) compreendem uma família multigénica de enzimas codificadoras, as quais constituem um componente protector major contra o stress oxidativo. Vários estudos têm demonstrado que polimorfismos nos genes GST-M1 e GST-T1 podem contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose coronária, especialmente entre fumadores. Um estudo recente, realizado em doentes com DM tipo 2, está de acordo com estas evidências, na medida em que se verificou que estes polimorfismos constituíram factores de risco para DC na população diabética estudada, especialmente entre fumadores (Manfredi et al., 2009).

Estudos genéticos epidemiológicos têm sugerido que polimorfismos no gene codificador da apolipoproteína E (APOE) estão associados a um aumento da prevalência de DC em doentes com DM tipo 2. A APOE apresenta três isoformas major (E2, E3 e E4), as quais são codificadas pelos alelos correspondentes ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$) e associadas a variações da concentração lipídica plasmática. Muitos dos estudos sobre o papel da APOE na concentração

lipídica têm revelado que o alelo $\epsilon 4$ está associado a concentrações plasmáticas de LDL-col e colesterol total elevadas. Alguns estudos têm demonstrado uma alta frequência do alelo $\epsilon 4$ em doentes com DC quer diabéticos tipo 2 ou não diabéticos. No entanto, o gene codificador da APOE que contribui para uma susceptibilidade aumentada para DC em doentes com DM permanece por identificar. A nível mundial, a distribuição dos alelos-APOE é amplamente variável e as influências dos polimorfismos da APOE têm diferido de uma população para outra. Assim, parece importante estudar os polimorfismos da APOE relacionados com DC em doentes com DM tipo 2 e em cada grupo populacional (Vaisi-Raygani et al., 2007).

Estes são apenas alguns dos genes que têm sido descritos na relação entre DM tipo 2 e risco de DC, sendo esta uma área ainda pouco investigada e que necessita de maior exploração, pelo que são esperados, futuramente, muitos desenvolvimentos nesta área.

PREVENÇÃO DA DOENÇA CORONÁRIA EM DOENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

Rastreio de Doença Coronária em Doentes Diabéticos

A progressão da DC é assintomática em muitos casos de DM tipo 2, o que torna difícil o diagnóstico precoce da doença, sendo esta, usualmente, detectada em estádios avançados (Yoo et al., 2009). A estratégia de rastreio de DC assintomática em doentes diabéticos é motivada pelo objectivo de identificar doentes com alto risco cardíaco, nos quais as consequências podem ser melhoradas através de uma modificação mais agressiva dos factores de risco, vigilância médica ou revascularização coronária (Bax et al., 2007).

O rastreio da DC em doentes diabéticos tipo 2 é largamente baseado nas recomendações da ADA (*American Diabetes Association*). A ADA recomenda que doentes que cumpram qualquer um dos critérios descritos no Quadro III devem ser submetidos a provas de stress (prova de esforço, cintigrafia de perfusão miocárdica – CPM – ou ecocardiografia de stress) (ADA, 1998).

Quadro III. Indicações para rastreio de DC em doentes diabéticos.

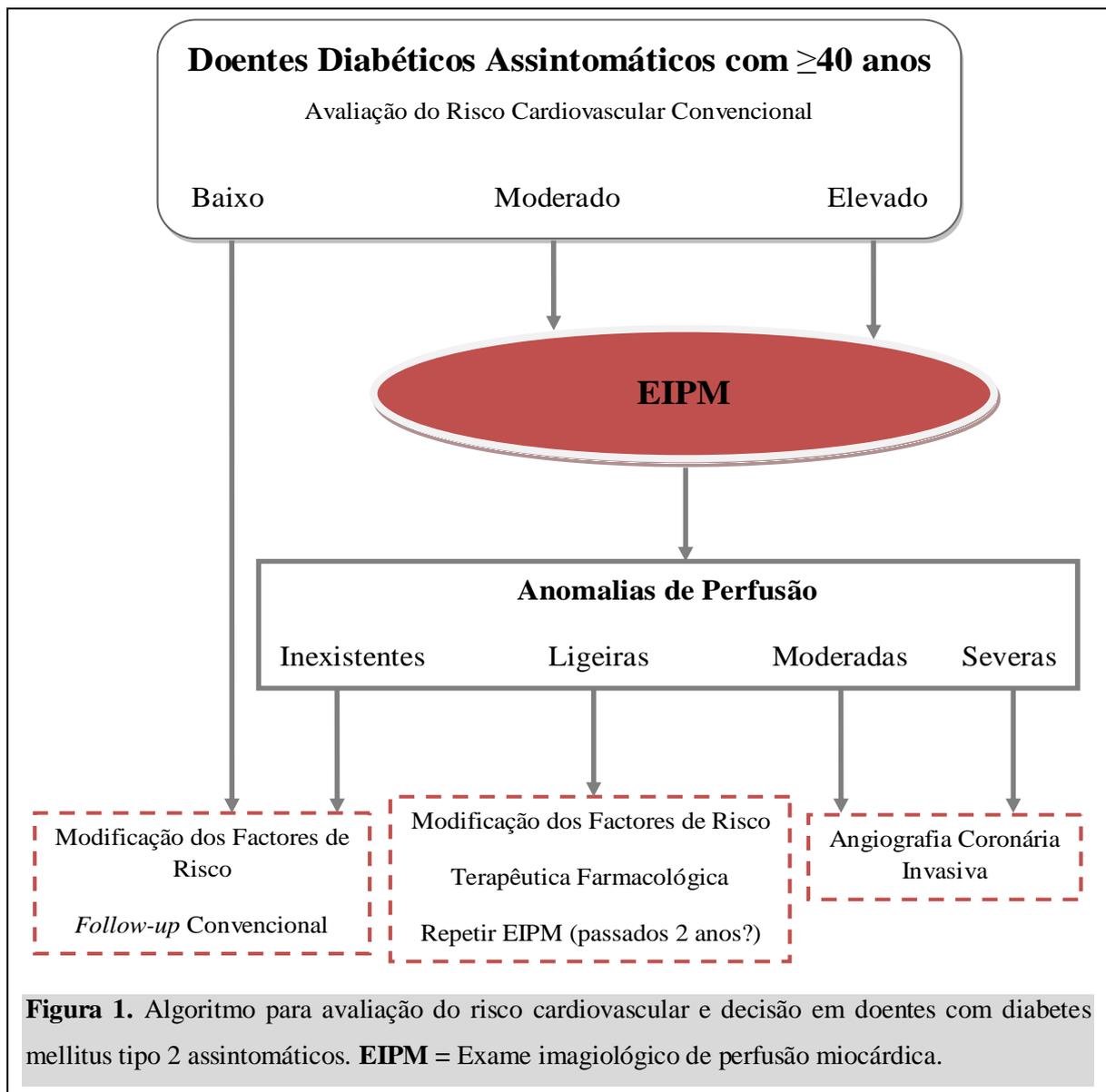
1. Sintomas cardíacos típicos (*pré-cordialgia*) ou atípicos (*cansaço fácil, dispneia de esforço, sintomas gastro-intestinais*)
2. Electrocardiograma de repouso sugestivo de isquémia ou enfarte
3. Doença arterial oclusiva carotídea ou periférica
4. Estilo de vida sedentário, idade ≥ 35 anos e intenção de começar um programa de exercícios vigoroso
5. Dois ou mais dos seguintes factores de risco adicionais (para além da DM) para DC:
 - a) Dislipidémia (colesterol total ≥ 240 mg/dl, LDL-colesterol ≥ 160 mg/dl ou HDL-colesterol < 35 mg/dl)
 - b) HTA (PA $> 140/90$ mmHg)
 - c) Ser fumador
 - d) História familiar de DC precoce
 - e) Micro/macroalbuminúria

LDL = Lipoproteína de baixa densidade; **HDL** = Lipoproteína de alta densidade; **HTA** = Hipertensão arterial; **DM** = Diabetes mellitus; **DC** = Doença coronária. *Adaptado de: ADA, 1998.*

Foi estabelecido que doentes diabéticos assintomáticos com ≤ 1 factor de risco (FR) adicional para DC não necessitam de rastreio (ADA, 1998). Estas *guidelines* são baseadas na presunção de que doentes com mais factores de risco (FRs) têm maior probabilidade de desenvolver DC significativa do que aqueles com menos. Contudo, muitas vezes, DC severa é diagnosticada em doentes com poucos FRs. Para vencer estas limitações, vários estudos foram conduzidos com a intenção de desenvolver métodos de diagnóstico mais sensíveis, tais como a SPECT (tomografia computadorizada de emissão de fotão único), TAC (tomografia axial computadorizada) (Yoo et al., 2009) e RMN (ressonância magnética) cardíaca (Bax et al., 2007). No entanto, não existe ainda um teste de diagnóstico apropriado para o diagnóstico precoce de DC assintomática (Yoo et al., 2009).

Alguns líderes de opinião têm recomendado a adopção de algoritmos de decisão que advogam o rastreio não invasivo de DC em doentes diabéticos assintomáticos (Anand et al., 2006; Bax et al., 2006). Outros *experts*, no entanto, permanecem cépticos em relação ao valor e custo-efectividade do rastreio de aterosclerose coronária ou isquémia silenciosa em doentes diabéticos (Beller, 2007).

Um grupo de especialistas da Europa e da América identificado como “Global Dialogue Group for Evaluation of Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes” (Bax et al., 2006) fez uma revisão generalizada de dados na literatura pertinente sobre rastreio de isquémia silenciosa em doentes diabéticos assintomáticos. As evidências encontradas sugeriram um algoritmo potencial resumido na Figura 1.



Adaptado de: Bax et al., 2006.

Mais tarde, no decorrer da sua revisão, Bax e colaboradores modificaram este algoritmo face a um outro estudo (Anand et al., 2006) que utilizou o score CAC (cálcio arterial coronário) obtido através de TAC para identificar quais os doentes que mais beneficiariam com a realização de um exame imagiológico de perfusão miocárdica (EIPM). Concluíram que o algoritmo da figura 1 devia ser modificado, passando a referir doentes para

um EIPM apenas depois do score CAC obtido por TAC (um procedimento muito menos expansivo) ter revelado a presença de aterosclerose significativa (Bax et al., 2006). O valor de referência para o score CAC a partir do qual se deve fazer exame imagiológico de perfusão miocárdica é 400, valor este baseado nos critérios de adequação do *American College of Cardiology* (ACC) (Bax et al., 2007).

Por outro lado, Diamond e colaboradores (Diamond et al., 2007) discutiram o mérito de uma estratégia condicional de rastreio-tratamento na qual a CPM é seguida de um tratamento com estatinas nos doentes com CPM positiva, em relação a uma estratégia de tratamento incondicional que não envolve a realização de rastreio mas trata todos os doentes diabéticos com estatinas. Este estudo demonstrou que os custos do tratamento incondicional foram 24% mais baixos e que este tratamento preveniu 25% mais eventos ateroscleróticos por ano do que o tratamento condicional.

Outro factor gerador de controvérsia é o critério “dois ou mais factores de risco para DC para além da diabetes” da ADA para a realização de rastreio de DC em doentes diabéticos assintomáticos. Este critério tem sido posto em causa devido aos resultados de alguns estudos que advogam a realização de rastreio mesmo em doentes diabéticos com 1 FR adicional para DC, do qual é exemplo o estudo de Scognamiglio e colaboradores (Scognamiglio et al., 2006). Este estudo incluiu 1899 doentes com DM tipo 2 assintomáticos com idades ≤ 60 anos. Destes, 1121 tinham ≥ 2 FRs adicionais (grupo A) e os restantes 778 tinham ≤ 1 FR adicional (grupo B) para DC. Todos os doentes foram submetidos a uma ecocardiografia de stress com dipiridamol (ESD) e aqueles com defeitos de perfusão miocárdica foram submetidos a angiografia coronária. A prevalência de ESD anormal e de DC significativa foi similar nos dois grupos, independentemente do perfil de FRs, mas a anatomia coronária diferiu: o grupo B tinha uma menor prevalência de doença de três vasos, de doença difusa e de oclusão

vascular, sendo a doença de um único vaso mais frequente neste grupo. A anatomia coronária não permitiu qualquer procedimento de revascularização em 45% dos doentes do grupo A. Assim, uma estratégia de diagnóstico “agressiva”, incluindo angiografia coronária em doentes com DM 2 assintomáticos com ≤ 1 FR adicional para DC com ESD anormal, identificou doentes com DC subclínica caracterizada por uma anatomia angiográfica mais favorável e, por isso mesmo, com maior probabilidade de sucesso em procedimentos de revascularização subsequentes. Ou seja, os autores deste estudo concluíram que o critério “ ≥ 2 FRs” não ajuda a identificar doentes assintomáticos com uma maior prevalência de DC mas sim doentes assintomáticos com DC mais severa, com anatomia coronária desfavorável, uma vez que a prevalência de DC foi semelhante entre os doentes diabéticos com 1 FR e 2 FRs.

Por outro lado, existem estudos com resultados opostos aos de Scognamiglio e colaboradores. Por exemplo, num estudo recente, 1014 doentes com DM tipo 2 assintomáticos foram divididos em dois grupos com base no número de factores de risco adicionais para doença cardiovascular (grupo A ≥ 2 FRs, grupo B ≤ 1 FR). Foram realizadas uma prova de esforço em todos os casos e uma angiografia coronária em doentes com prova de esforço positiva. A prevalência de DC foi de 41% no grupo A e de 16,7% no grupo B, estando o número de FRs correlacionado significativamente com a presença de DC mas não com a gravidade da mesma, o que está de acordo com as recomendações da ADA no que respeita à realização de rastreio de DC em doentes diabéticos assintomáticos apenas naqueles com ≥ 2 FRs adicionais para DC. Este estudo demonstrou também que a presença de história familiar de DC e a duração da diabetes ≥ 10 anos foram FRs independentes para DC em doentes assintomáticos, pelo que a recomendação de realização de rastreio de rotina de DC em doentes com diabetes de longa duração (≥ 10 anos) deve ser considerada, apesar de este critério não estar incluído nos FRs para DC nas recomendações da ADA (Yoo et al., 2009).

O estudo **DIAD** (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*) é um estudo controlado em que 1123 participantes com DM tipo 2, sem sintomas de DC, foram seleccionados de forma randomizada para serem rastreados com SPECT com adenosina ou não serem rastreados. Os participantes foram acompanhados desde Agosto de 2000 até Setembro de 2007. A taxa cumulativa de eventos cardíacos foi de 2,9% durante um seguimento médio de 4,8 anos (uma média de 0,6%/ano). No grupo de participantes rastreados verificaram-se 7 EAMs não fatais e 8 mortes cardiovasculares (2,7%) e no grupo não rastreado 10 EAMs não fatais e 7 mortes cardiovasculares (3,0%). A taxa de revascularização miocárdica em ambos os grupos foi pequena. Os autores concluem que, neste estudo, a taxa de eventos cardíacos foi pequena e não foi significativamente reduzida pelo rastreio de isquémia miocárdica (Young et al., 2009).

De facto, estamos numa era de importante discussão quanto ao valor do rastreio de DC em doentes com DM tipo 2 assintomáticos. O potencial de exames de rastreio de rotina para alterar o tratamento e prevenção de eventos cardíacos em pessoas sem DC clinicamente manifesta é em grande parte desconhecido, sendo necessários mais estudos para dissipar toda esta controvérsia.

Contributo Genético

Com base nas evidências do contributo genético para o risco de DC em doentes diabéticos, atrás referidas, há quem afirme que uma proporção substancial do risco cardiovascular está sob o controlo de factores genéticos (Doria et al., 2008). Uma melhor compreensão dos componentes genéticos que predispõem a complicações diabéticas constitui um desafio futuro. Testes de genética molecular poderão tornar-se numa estratégia de rastreio

futura para identificar doentes com risco de complicações macrovasculares e, assim, poder prevenir ou atenuar a doença e seleccionar a melhor estratégia terapêutica para cada doente (Manfredi et al., 2009).

Disfunção Erétil

Homens diabéticos têm uma alta prevalência de disfunção erétil (DE) comparativamente à população geral. Nestes indivíduos, a prevalência de DE aumenta com a idade, a duração e gravidade da doença. Estudos em diferentes populações de diabéticos têm revelado frequências de DE entre os 20% e os 90%, dependendo dos métodos de avaliação utilizados. Estudos recentes sugerem associações estreitas entre DE e aterosclerose, referenciando a DE como possível marcador clínico de doenças coronárias, vasculares periféricas ou cerebrovasculares (Ma et al., 2008).

A microcirculação peniana pode ser afectada precocemente por factores hemodinâmicos e metabólicos, tais como a hiperglicemia, dislipidemia, pressão arterial (PA), stress oxidativo e produtos de glicação finais. Estes factores podem provocar disfunção vascular, dando origem a DE. Nestes doentes, processos patológicos semelhantes podem ser esperados noutras partes da circulação. No entanto, até à data, o valor prognóstico de DE em prever eventos cardiovasculares adversos, tais como DC, não tem sido confirmado em análises prospectivas, à excepção de um estudo recente que avaliou o impacto da DE na incidência de DC num coorte prospectivo de homens chineses diabéticos tipo 2, os quais não tinham evidência clínica de doença cardiovascular de base. Este estudo demonstrou que a incidência de DC foi mais elevada nos homens com DE do que naqueles sem DE. Estes resultados sugerem que a DE é um possível marcador de DC futura e que sintomas de DE

devem ser activamente procurados para identificar doentes com alto risco de desenvolver DC e consequente implementação de medidas de prevenção (Ma et al., 2008).

Modificação dos Factores de Risco para Doença Coronária e Controlo Glicémico

Apesar da alta incidência de FRs para DC em doentes com DM tipo 2, eles contam apenas parcialmente para o risco excessivo de doença cardiovascular (Hammoud et al., 2000; Hayden e Reaven, 2000). Assim, parece haver uma associação entre hiperglicemia e doença cardiovascular. Um controlo glicémico óptimo consiste na obtenção de uma HbA1c (hemoglobina glicada) <7% para todos os doentes e, para cada doente individual, uma HbA1c tão próximo do normal (<6%) quanto possível, com minimização de complicações relacionadas com a diabetes (Smith, Allen et al., 2006; ADA, 2008). O controlo glicémico óptimo deve ser um objectivo claro em doentes diabéticos, não só para a prevenção de eventos microvasculares mas também macrovasculares (Hammoud et al., 2000). Múltiplas intervenções farmacológicas são muitas vezes necessárias e continua a haver incerteza quanto à melhor estratégia a seguir para alcançar um óptimo controlo glicémico em doentes diabéticos com DC. Por outro lado, o papel da hiperglicemia por si só no risco cardiovascular excessivo continua controverso e a evidência de obtenção de efeitos benéficos, em termos de eventos cardiovasculares, com a redução dos níveis de glicemia, nos estudos clínicos realizados, tem sido variável (Berry et al. – Part I, 2007).

O estudo **UKPDS 33** (*United Kingdom Prospective Diabetes Study 33*) comparou o controlo glicémico intensivo com sulfonilureias ou insulina com o controlo convencional. Um total de 3867 doentes com DM tipo 2 recém-diagnosticada (idade média de 54 anos) foram seleccionados de forma randomizada para receber terapêutica intensiva com sulfonilureias ou

insulina e seguidos durante uma média de 10 anos. O controlo glicémico intensivo reduziu a incidência de complicações microvasculares mas não macrovasculares (UKPDS 33, 1998). O estudo **UKPDS 34** comparou o controlo glicémico intensivo com metformina com terapêutica standard dietética em doentes diabéticos com excesso de peso. Os doentes que realizaram terapêutica com metformina tiveram uma diminuição de 30% nas complicações macrovasculares comparativamente com os que realizaram terapêutica standard (UKPDS 34, 1998). Do estudo **UKPDS 35** surgiu a noção de que por cada redução de 1% na concentração de HbA1c, o risco de EAM é reduzido em 14% (Stratton et al., 2000). Mais recentemente, uma extensão do estudo do grupo inicialmente randomizado no estudo UKPDS tem mostrado uma redução na incidência de EAM e na mortalidade global tanto com metformina como com regimes de insulina-sulfonilureia, o que sugere haver evidência de benefício cardiovascular a longo prazo com o controlo intensivo da glicemia iniciado numa fase precoce da doença (Ray et al., 2009).

No estudo **EDIC/DCCT** (*Epidemiologic of Diabetes Interventions and Complications/Diabetes Control and Complications Trial*), a incidência de complicações cardiovasculares foi significativamente reduzida em doentes com DM tipo 1 que receberam terapêutica intensiva com insulina desde o início do diagnóstico (Berry et al. – Part I, 2007). No estudo **DIGAMI** (*Diabetes mellitus, Glucose insulin infusion in Acute Myocardial Infarction*), a terapêutica intensiva com insulina melhorou o prognóstico cardiovascular em doentes diabéticos tipo 2 com EAM prévio (Hammoud et al., 2000). Apesar do estudo **DIGAMI-2** ter confirmado que o nível de glicose foi um factor predisponente importante na mortalidade destes doentes, ele não apoiou o facto de a terapêutica com insulina desde cedo e continuada contribuir para um melhoramento da sobrevida (Malmberg et al., 2005).

Dados recentes têm aumentado ainda mais a controvérsia em relação ao potencial benefício de realizar um controlo glicémico intensivo. No estudo **ADVANCE** (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicron modified release Controlled Evaluation*), estratégias de controlo glicémico standard (valor alvo de HbA1c = 7,3%) e intensivo (valor alvo de HbA1c = 6,5%) foram comparadas em 11140 diabéticos tipo 2, os quais foram seguidos durante uma média de 5 anos. Enquanto que uma redução na taxa de nefropatia emergente foi observada nos doentes tratados intensivamente, não foi observado benefício em termos de doença macrovascular nestes doentes (Patel et al., 2008). Uma semelhante falta de eficácia cardiovascular foi observada no estudo **VADT** (*Veterans Affairs Diabetes Trial*), no qual a diminuição intensiva de glicose não reduziu as taxas de eventos cardiovasculares num coorte de doentes diabéticos idoso, predominantemente feminino, com alta prevalência de DC estabelecida (Galla e Nicholls, 2009). A falta de benefício nestes estudos foi complementada mais tarde pelo anúncio de que o ramo do estudo **ACCORD**¹ (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) que se debruçou sobre o controlo glicémico, que envolveu 10151 doentes, foi interrompido prematuramente devido a uma taxa de mortalidade excessiva no grupo de diabéticos tipo 2 tratado intensivamente. Neste estudo, o valor da HbA1c diminuiu cerca de 1-5% em 6 meses e a média de HbA1c foi <6% durante 1 ano em doentes tratados intensivamente através do uso precoce e agressivo de insulina com administração em bólus quando necessário (Gerstein et al., 2008).

¹ O estudo ACCORD tem dois outros ramos: um sobre terapêutica hipolipemiente e um outro sobre controlo da pressão arterial, que se encontram actualmente em curso (resultados são esperados em 2010). A baixa taxa de mortalidade global encontrada, até à data, nestes dois ramos do estudo, realça a importância da modificação do estilo de vida, da terapêutica hipolipemiente e do controlo da pressão arterial e encoraja o uso da aspirina em todos os doentes com DM tipo 2.

Como resultado, conclui-se que enquanto a redução intensiva da glicemia mantém um papel de primordial importância na prevenção de complicações microvasculares da diabetes, não há actualmente evidência convincente de que a redução intensiva dos níveis de HbA1c para valores $\leq 6\%$ resulte qualquer benefício cardiovascular. Tal evidência inconsistente levou a que a *American Heart Association* (AHA), o *American College of Cardiology* (ACC) e a *American Diabetes Association* (ADA) estabelecessem uma recomendação conservadora (classe IIb/A) para o benefício do controlo glicémico na doença cardiovascular (Skyler et al., 2009).

Por outro lado, e sem margem para controvérsias, está estabelecido que o controlo agressivo dos factores de risco cardiovasculares co-existent é o meio mais eficaz de diminuir futuros eventos cardíacos em doentes diabéticos e deve ser enfatizado. O estudo **“Multiple Risk Factor Intervention”** demonstrou que o número de mortes por DC é o dobro em doentes diabéticos com 1 FR adicional e superior ao triplo em doentes com 3 FRs adicionais (Stamler et al., 1993). O estudo **Steno-2** demonstrou que uma intervenção multifactorial (Tabela I) a nível dos factores de risco modificáveis em 160 doentes diabéticos com microalbuminúria (valor de albumina urinária entre 30 a 250 mg/dl) diminuiu em mais de 50% a incidência de eventos cardiovasculares e microvasculares quando comparada com o tratamento convencional (Gaede et al., 2003).

Tabela I. Intervenção multifactorial preventiva.

Variável	Intervenção
Dieta	Consumo diário total de gorduras <30% Ácidos gordos saturados <10%
Exercício	Exercício leve a moderado durante ≥ 30 minutos, 3-5 vezes/semana
Cessaçãotabágica	Os doentes fumadores e seus conjuges são convidados a participar em cursos de cessaçãotabágica
Terapêutica com IECAs	Todos os doentes, independentemente da pressão arterial (ARAs, se contra-indicado)
Vitaminas	Vitamina C (250 mg) Vitamina D (100 mg) Ácido fólico (400 μ g) Picolinato de crómio (100 μ g)
Aspirina	150 mg (todos os doentes)
Controlo glicémico	Nível de HbA1c <6,5%
Hipertensão	Pressão arterial sistólica <130 mmHg Pressão arterial diastólica <80 mmHg
Lípidos	Nível de colesterol total <4,53 mmol/L (<175mg/dl) Nível de triglicérideos em jejum <1,7 mmol/L (<150 mg/dl)

IECAs = Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; **ARAs** = Antagonistas dos receptores da angiotensina; **HbA1c** = Hemoglobina glicada. *Adaptado de: Hurst e Lee, 2003.*

A modificação do risco cardiovascular através do tratamento da HTA ou do uso de agentes hipolipemiantes é de uma importância extraordinária e pode ser uma atitude mais eficaz e custo-efectiva do que o tratamento da hiperglicemia *per si* na DM 2 (Paulo et al., 2004).

Um estudo recente avaliou a prevalência de isquémia miocárdica silenciosa e de DC em doentes com DM tipo 2 assintomáticos com elevado risco cardiovascular (≥ 2 FRs adicionais) e que estavam a ser submetidos a terapêutica intensiva de modificação dos factores de risco. Observou-se que a prevalência de isquémia miocárdica silenciosa foi baixa (16%) assim como a prevalência de DC detectada (6%), sendo estes 6% submetidos a procedimento de revascularização. Concluiu-se que uma terapêutica médica otimizada e a revascularização de DC significativa estiveram associadas a uma taxa de eventos cardiovasculares inferior a 2% (1,6%) em 2 anos de seguimento. A baixa taxa de revascularização (6%) neste estudo sublinha a importância da contribuição que o tratamento intensivo dos factores de risco pode ter no alcance de um bom prognóstico para estes doentes (Barthelemy et al., 2008).

Hipertensão

A HTA está presente em quase 40% dos doentes com diabetes recém-diagnosticada. O controlo agressivo da PA diminui a incidência de nefropatia, retinopatia e complicações cardiovasculares (Hurst e Lee, 2003). A meta a atingir com a terapêutica anti-hipertensora corrente é uma PA $<130/80$ mmHg em doentes diabéticos (ADA, 2008). No estudo “**UKPDS Blood Pressure-lowering**” (UKPDS 36), uma terapêutica anti-hipertensora intensiva foi associada a riscos reduzidos de acidente vascular cerebral (AVC) e EAM (Adler et al., 2000).

O estudo **UKPDS 38** demonstrou que cada diminuição de 10 mmHg na PA resultou numa redução >10% na mortalidade e EAM (UKPDS 38, 1998). Uma grande redução do risco cardiovascular é conseguida com níveis de PA baixos e não há limiar para a redução do risco (Berry et al. – Part I, 2007).

No sub-estudo **MICRO-HOPE** (*MIcroalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes - Heart Outcomes Prevention Evaluation*), a utilização de ramipril reduziu as taxas de incidência de EAM (22%), AVC (33%) ou morte cardiovascular (24%) em doentes diabéticos (Gerstein et al., 2000). Observaram-se reduções semelhantes em doentes diabéticos, com perindopril, no estudo **EUROPA** (*EUropean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) (Fox et al., 2003). O estudo **LIFE** (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) mostrou que, em doentes diabéticos com HTA e hipertrofia ventricular esquerda, o tratamento com losartan levou a uma maior redução da mortalidade cardiovascular e global do que o tratamento com atenolol (Lindholm et al., 2002). Por outro lado, no **ASCOT** (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), as taxas de EAM não fatal e DC fatal foram reduzidas similarmente em doentes hipertensos com ou sem DM submetidos a um regime terapêutico com amlodipina com ou sem perindopril versus um regime terapêutico com atenolol (Dahlof et al., 2005). Mais recentemente, o ramo do estudo **ADVANCE** relacionado com controlo da PA demonstrou que o tratamento da PA através da combinação de perindopril com indapamida diminuiu as taxas de eventos cardiovasculares em doentes com diabetes. Estes resultados foram observados independentemente do nível de PA de base e incluíram reduções na mortalidade cardiovascular (Patel et al., 2007).

As *guidelines* clínicas contemporâneas recomendam que doentes diabéticos com valores de PA sistólica entre os 130 e 139 mmHg ou valores de PA diastólica entre os 80 e os

89 mmHg devem ser submetidos, exclusivamente, a medidas modificadoras do estilo de vida (aumentar o consumo diário de fruta, vegetais e produtos com baixo teor de gordura, evitar o consumo excessivo de álcool e aumentar os níveis diários de actividade física) durante um período máximo de 3 meses e se ao fim deste período os valores-alvo não tiverem sido alcançados, então aí, deve ser adicionada terapêutica farmacológica. Doentes com HTA severa (PA sistólica ≥ 140 mmHg ou PA diastólica ≥ 90 mmHg) devem receber, desde início, medidas modificadoras do estilo de vida e terapêutica farmacológica. Tendo em conta que, em doentes diabéticos, são muitas vezes necessários dois, três ou mesmo quatro fármacos anti-hipertensores para baixar a PA para o nível recomendado, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e os antagonistas dos receptores da angiotensina (ARAs) (juntamente com bloqueadores dos canais de cálcio de longa acção), são as escolhas terapêuticas de primeira linha (ADA, 2008). Bloqueadores-beta cardioselectivos e diuréticos tiazídicos devem ser vistos como anti-hipertensores de segunda linha na DM (Berry et al. – Part I, 2007; ADA, 2008).

Microalbuminúria

A microalbuminúria é um marcador de nefropatia diabética, mas também pode ser encarada como um marcador alternativo de doença cardiovascular e mortalidade cardiovascular precoce (Hurst e Lee, 2003). Nos estudos **HOPE** (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), **LIFE** (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) e **UKPDS**, a sua presença aumentou o risco de EAM, AVC e mortalidade cardiovascular em todos os doentes diabéticos envolvidos (Carneiro, 2004). A microalbuminúria funciona também como um factor predisponente de consequências a longo-prazo após intervenção

coronária percutânea (PCI). A análise de mais de 2700 doentes submetidos a PCI demonstrou um aumento de 85% na taxa de mortalidade em dois anos em doentes diabéticos com proteinúria. Aqueles sem proteinúria tiveram uma taxa de mortalidade em dois anos similar àquela de doentes não diabéticos (Marso et al., 1999).

A eficácia da terapêutica com IECAs e ARAs tem levado a recomendações no sentido de se fazer rastreio de albuminúria anualmente, com a intenção de melhorar o prognóstico destes doentes (Hurst e Lee, 2003).

Dislipidémia

A terapêutica hipolipemiante é recomendada em doentes diabéticos com ≥ 40 anos de idade ou indivíduos com < 40 anos de idade mas com FRs adicionais para DC (ADA, 2008). As metas lipídicas a atingir, segundo a ADA, são as descritas no Quadro IV.

Quadro IV. Metas lipídicas em doentes diabéticos sem doença coronária (ADA, 2008).

1. LDL-colesterol < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/L) ou uma redução no LDL-colesterol de 40%
2. TG < 150 mg/dl
3. HDL-colesterol > 40 mg/dl (na mulher, um valor de HDL-colesterol > 50 mg/dl deve ser considerado)

LDL = Lipoprotína de baixa densidade; **TG** = Triglicerídeos; **HDL** = Lipoproteína de alta densidade.

As *guidelines* do **NCEP ATP III** (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) (Grundy, 2004), **AHA/ACC** (Smith, Allen et al., 2006) e **ADA** (ADA,

2008) recomendam valores-alvo de LDL-col mais baixos (<70 mg/dl) para doentes com DM e DC concomitantes, relativamente àqueles que têm apenas DM.

Uma abordagem lipídica agressiva primária com estatinas beneficia os doentes diabéticos, em particular, e tem um custo de vidas salvas por ano similar ao que se verifica em doentes não diabéticos com DC conhecida (Hurst e Lee, 2007). A concentração elevada de LDL-col é reconhecida como o alvo primário da terapêutica hipolipemiante em doentes diabéticos (Grundy et al., 2004; Smith, Allen, et al., 2006). No estudo **HP** (*Heart Protection*), o tratamento de doentes diabéticos com sinvastatina revelou uma redução de 33% na incidência de eventos coronários. O benefício preventivo verificou-se independentemente da presença ou não de DC patente ou de níveis elevados de colesterol. Os resultados deste estudo apoiam o uso de terapêutica com estatinas em doentes diabéticos independentemente dos níveis de LDL-colesterol (Collins et al., 2002). Vários outros estudos têm demonstrado resultados semelhantes aos do HP (Berry et al. – Part I, 2007). Mais recentemente, o **CARDS** (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) comparou o uso de 10 mg/dia de atorvastatina com placebo em 2841 doentes com DM tipo 2, sem DC sintomática e com concentrações lipídicas relativamente normais. Durante um *follow-up* de mais ou menos 3,9 anos, a atorvastatina reduziu em 37% o aparecimento de eventos cardiovasculares major (Colhoun et al., 2004).

No entanto, existem estudos que falharam em demonstrar benefício resultante de uma estratégia de prevenção primária com estatinas. Um sub-estudo do estudo **ALLHAT-LLT** (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - Lipid-Lowering Treatment*), que envolveu 3638 doentes com DM tipo 2, teve como objectivo determinar se a pravastatina (40 mg), quando comparada com o tratamento habitual, reduzia a mortalidade por qualquer causa, mas não se observaram diferenças estatisticamente

significativas entre os dois grupos (Paulo et al., 2004). O estudo **ASCOT-LLA** (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm*) mostrou que, em comparação com a administração de placebo, a administração de 10 mg de atorvastatina foi associada a uma redução não significativa de 16% no risco de EAM não-fatal e DC fatal em doentes diabéticos hipertensos, sem dislipidemia, sem história de DC, mas com alto risco de DC (Karalis, 2008).

No que respeita à prevenção secundária (em doentes diabéticos com DC conhecida), o estudo “**Scandinavian Simvastatin Survival**” mostrou reduções nas taxas de eventos cardíacos major (55%), de mortalidade (43%) e EAM (55%) em doentes seleccionados randomizadamente para terapêutica com simvastatina (Hurst e Lee, 2003). Estudos mais recentes têm demonstrado que uma terapêutica com altas doses de estatinas reduz ainda mais o risco cardiovascular comparativamente a uma terapêutica com baixas doses de estatinas. O estudo **TNT** (*Treating to New Targets*) avaliou o benefício da redução dos níveis de LDL-colém abaixo dos 100 mg/dl com 80 mg de atorvastatina versus uma redução mais moderada dos níveis de LDL-colém com 10 mg de atorvastatina, numa estratégia de prevenção de eventos cardiovascular major em doentes com DC. O tratamento intensivo com 80 mg de atorvastatina foi associado a uma redução de 27% nos níveis de LDL-colém e reduziu o risco relativo de eventos cardiovasculares major em 22%, comparativamente ao tratamento com 10 mg de atorvastatina (Karalis, 2008). Um sub-estudo do TNT, que envolveu 1501 doentes com DM, demonstrou resultados semelhantes na diminuição do risco de eventos cardiovasculares major com o tratamento intensivo com atorvastatina (Karalis, 2008). O estudo **PROVE IT-TIMI 22** (*PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis In Myocardial Infarction 22*) comparou o tratamento intensivo com 80 mg de atorvastatina com um tratamento de redução lipídica moderada com 40 mg de atorvastatina, numa estratégia de

prevenção de eventos cardiovasculares em doentes que tinham sido hospitalizados por EAM ou angina instável nos 10 dias anteriores. A análise de 978 doentes diabéticos demonstrou que, apenas em dois anos, o tratamento com 80 mg de atorvastatina reduziu o risco relativo de eventos cardíacos agudos em 25% (Ahmed et al., 2006).

Tem sido demonstrado que as estatinas também têm propriedades anti-inflamatórias. No estudo **REVERSAL** (*REVERSAL of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*), os doentes que alcançaram uma grande redução nos níveis de LDL-col beneficiaram de uma redução da progressão aterosclerótica, contudo, a regressão aterosclerótica foi observada apenas nos doentes em que houve uma grande diminuição da PCR de elevada sensibilidade. Isto levou os autores a concluir que o papel da redução da PCR na prevenção da aterosclerose coronária foi independente da redução dos níveis de LDL-col. A evidência também sugere que as estatinas reduzem os níveis de PCR de uma forma dose-dependente, existindo um pequeno estudo (que envolveu 186 doentes diabéticos) que demonstrou uma redução de 47% nos níveis de PCR com 80 mg de atorvastatina, comparativamente a uma redução de 15% com 10 mg de atorvastatina. Assim, uma terapêutica com altas doses de estatinas pode ser benéfica na prevenção de DC independentemente do seu efeito na redução de LDL-col (Karalis, 2008).

Apesar das diferenças nas populações e metodologias dos estudos com estatinas em doentes com DM tipo 2, o somatório de evidências destes resultante, sobre prevenção primária e secundária, suporta o uso de terapêutica com estatinas em doentes com DM. Além disso, recentes meta-análises de doentes com diabetes têm demonstrado o benefício de se alcançar uma baixa concentração de LDL-col com estatinas na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares (Karalis, 2008). Uma meta-análise recente de mais de 18000 doentes com DM, envolvidos em 14 estudos sobre terapêutica com estatinas, revelou

evidência de benefícios cardiovasculares com a diminuição dos níveis de LDL-col, independentemente da presença de doença cardiovascular estabelecida, dos níveis de LDL-col de base ou qualquer outra característica clínica (Kearney et al., 2008).

O tratamento de doentes diabéticos com derivados de ácido nicotínico é intuitivamente atraente, uma vez que estes medicamentos diminuem os níveis de TG e aumentam os níveis de HDL-col. No estudo “**Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention**”, o tratamento com gemfibrozil levou a uma redução de 24% no risco de EAM em doentes diabéticos, mas não revelou qualquer benefício em termos de taxa de mortalidade (Hurst e Lee, 2003). No **DAIS** (*Diabetes Atherosclerosis Intervention Study*), o tratamento com fenofibrato reduziu a progressão angiográfica de DC em doentes com DM tipo 2, óptimo controlo glicémico e leves alterações nas lipoproteínas (Berry et al. – Part I, 2007). Contudo, o estudo **FIELD** (*Fenofibrato Intervention and Event Lowering in Diabetes*), que envolveu 9795 doentes com DM tipo 2, demonstrou uma redução não significativa de 11% na morte por DC e EAM não fatal e uma redução significativa de 11% na totalidade de eventos cardiovasculares, sobretudo devido a reduções na ocorrência de EAM não fatal e revascularização coronária (Keech et al., 2005). Uma meta-análise recente de 6 estudos controlados e randomizados sobre o papel dos fibratos na prevenção de eventos cardiovasculares em doentes com DM tipo 2, que incluiu o DAIS e o FIELD, demonstrou que o uso dos fibratos não afectou significativamente o risco de mortalidade por qualquer causa ou de mortalidade cardíaca e também não afectou o risco de AVC, angina instável ou de revascularização coronária invasiva. Contudo, o risco relativo de EAM não fatal foi significativamente reduzido, em cerca de 21%, com o uso de fibratos. Os autores desta meta-análise concluíram que a terapêutica prolongada com fibratos em doentes com DM tipo 2 reduz significativamente o risco de EAM não fatal, mas não tem efeito significativo na

mortalidade ou outras consequências cardiovasculares adversas (Saha e Arora, 2009). Assim, independentemente do perfil lipídico, as evidências actuais não garantem a eficácia do uso de derivados dos fibratos, em vez das estatinas, como primeira escolha na prevenção de DC em doentes diabéticos (Berry et al. – Part I, 2007).

Apesar da terapêutica intensiva com estatinas, muitos doentes com DM tipo 2 mantêm um risco residual de eventos cardiovasculares. Assim, estratégias hipolipemiantes adicionais são necessárias neste grupo de alto risco (Karalis, 2008). As *guidelines* da **ADA**, da **AHA/ACC** e do **NCEP ATP III** sobre a prevenção de DC reconhecem o potencial da terapêutica combinada no tratamento de doentes diabéticos com concentrações elevadas de TG (≥ 200 mg/dl segundo a AHA e NCEP ATP III, >150 mg/dl segundo a ADA) ou concentrações baixas de HDL-col (<40 mg/dl para homens e <50 mg/dl para mulheres), recomendando a adição de niacina ou fibratos à terapêutica com estatinas com o objectivo de melhorar o perfil lipídico na sua totalidade e baixar o risco de DC futura (Grundy et al., 2004; Smith, Allen, et al., 2006; Buse et al., 2007; ADA, 2008). Um pequeno estudo, com 6 meses de *follow-up*, revelou que a combinação de atorvastatina com fenofibrato em doentes diabéticos foi mais eficaz em melhorar o perfil lipídico do que cada fármaco usado isoladamente e não se verificou aumento dos efeitos colaterais (Hurst e Lee, 2003). Contudo, o uso da terapêutica combinada não tem sido devidamente avaliado em doentes diabéticos, motivo pelo qual ainda não foi possível chegar a um consenso quanto a esta questão (ADA, 2008). A eficácia e segurança da associação da sinvastatina (20 mg/dia) com fenofibrato (160 mg/dia) em doentes com DM tipo 2 versus terapêutica isolada com sinvastatina está a ser investigada no estudo **ACCORD** que se encontra, actualmente, em curso (Saha e Arora, 2009).

Aspirina e Bloqueadores-Beta

Dois fármacos de benefício comprovado em doentes com DC, a aspirina e os bloqueadores-beta, são subutilizados em doentes diabéticos devido à percepção de uma alta incidência de efeitos adversos.

Apesar do uso da aspirina como prevenção primária, em doentes diabéticos, ser algo controverso, há quem defenda que o seu uso é benéfico e seguro. Por exemplo, o estudo **“Physicians’ Health”** revelou uma redução de 60% na incidência de EAM em doentes diabéticos tratados com aspirina (325 mg) durante 5 anos, comparativamente com uma redução de 44% na população geral. As *guidelines* contemporâneas recomendam já a prevenção primária com aspirina em doentes diabéticos tipo 1 ou tipo 2 com mais de 40 anos de idade e com factores de risco adicionais para doença cardiovascular (ADA 2008).

O uso da aspirina como terapêutica de prevenção secundária é recomendado em todos os doentes diabéticos com história de doença cardiovascular (ADA, 2008). Em doentes em que a aspirina não é tolerada ou é mesmo contra-indicada, pode usar-se o clopidogrel como alternativa. A análise de doentes diabéticos seleccionados randomizadamente para o estudo **CAPRIE** (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) demonstrou que a terapêutica com clopidogrel reduziu o risco relativo de morte, EAM, AVC ou de re-hospitalização, comparativamente à terapêutica com aspirina (Bhatt et al., 2002). Contudo, estudos randomizados específicos serão necessários para determinar se o uso de clopidogrel isoladamente ou a associação de clopidogrel com aspirina é superior ao uso de aspirina isoladamente na prevenção de eventos cardiovasculares em doentes diabéticos com doença cardiovascular estabelecida (Berry et al. – Part I, 2007).

Tradicionalmente, os médicos têm permanecido relutantes quanto ao uso de bloqueadores-beta em doentes diabéticos devido ao facto de poderem mascarar sintomas hipoglicémicos. O “**National Cooperative Cardiovascular Project**” estudou mais de 10000 doentes diabéticos e concluiu que os bloqueadores-beta reduziram a mortalidade em 1 ano, sem aumentar a re-hospitalização por complicações diabéticas. Um sub-estudo do estudo “**Bezafibrate Infarction Prevention**” revelou uma redução de 44% na taxa de mortalidade em 3 anos em doentes diabéticos submetidos a tratamento com bloqueadores-beta. Uma revisão de registos médicos de mais de 59000 doentes diabéticos com EAM revelou uma redução de 36% na taxa de mortalidade em 2 anos naqueles que receberam tratamento com bloqueadores-beta. Apesar destas evidências, actualmente, apenas cerca de 31% dos diabéticos com história de EAM recebem terapêutica com bloqueadores-beta (Hurst e Lee, 2003).

Tabagismo

O tabagismo, por si só, constitui um factor de risco muito importante, e independente, para as complicações quer micro (neuropatia, retinopatia, nefropatia) quer macrovasculares (DC e AVC) nos doentes diabéticos, especialmente em mulheres. A cessação tabágica tem um impacto muito superior nos doentes diabéticos, comparativamente ao que se verifica nos não diabéticos (Carneiro, 2004). O efeito do tabaco nas complicações diabéticas macrovasculares envolve vários processos biológicos e metabólicos, tais como lesão endotelial, oxidação das LDL e alterações da hemostase (Manfredi et al., 2009). Os diabéticos fumadores têm risco aumentado de microalbuminúria e de insuficiência renal terminal, apresentando um perfil lipídico desfavorável e um aumento de mortalidade. Pelas razões apontadas, a cessação

tabágica deve fazer sempre parte do esquema terapêutico de qualquer doente diabético (tipo 1 ou 2) (Carneiro, 2004).

Evidências Nutricionais Recentes

Estudos prospectivos têm detectado uma associação inversa, consistente, entre o consumo de nozes e o risco de DC, sendo que as nozes têm sido propostas como componente de uma dieta ótima para a prevenção de doenças cardiovasculares. O amendoim (incluindo amendoim e manteiga de amendoim) é o tipo de noz mais frequentemente consumido na América. Os amendoins são proporcionalmente pobres em gorduras saturadas e ricos em gorduras mono e poli-insaturadas, as quais têm demonstrado melhorar o perfil lipídico através da redução de LDL-col. Para além de melhorar o perfil lipídico, existem muitos outros mecanismos possíveis através dos quais o consumo de nozes e manteiga de amendoim pode produzir um efeito cardio-protector, tais como: diminuição da oxidação de lipoproteínas, inibição da inflamação, diminuição da insulino-resistência e melhoramento da função endotelial. As nozes são ricas em fibras, fito-esteróis, folatos, magnésio, vitamina E e arginina, os quais podem mediar os benefícios cardiovasculares observados. Um estudo, de publicação recente, avaliou a associação entre o consumo de nozes e manteiga de amendoim durante 22 anos (entre 1980 e 2002) e a incidência de doenças cardiovasculares (incluindo DC e AVC) em mulheres com DM tipo 2 que participaram no estudo **NHS** (*Nurses` Health Study*). Concluiu-se que o consumo frequente de nozes, sobretudo pelo menos cinco vezes/semana, esteve associado a uma redução do risco de doenças cardiovasculares e a um perfil lipídico mais favorável, incluindo concentrações baixas de LDL-col, não-HDL-col, colesterol total e apolipoproteína B-100. Contudo, não foram observadas associações

significativas entre o consumo de nozes e manteiga de amendoim e o HDL-col ou marcadores de inflamação (Li et al., 2009).

O consumo de café tem sido associado tanto a efeitos benéficos como prejudiciais na saúde. O seu consumo habitual tem sido associado a uma melhor tolerância à glicose em pessoas sem diabetes. Além disso, o café contém componentes fenólicos com propriedades anti-oxidantes e pode afectar o processo aterosclerótico favoravelmente através da prevenção da oxidação das LDL, inibição da agregação plaquetar e trombogénese e prevenção da inflamação e disfunção endotelial. Por outro lado, o consumo de cafeína provoca um aumento agudo da PA, dos níveis de homocisteína e dos níveis de glicemia pós-prandial em estudos de curta duração. Devido a estes efeitos fisiológicos complexos e porque, pelo menos, uma tolerância parcial aos efeitos hemodinâmicos da cafeína é tipicamente desenvolvida com um consumo de longa duração, torna-se difícil extrapolar os resultados de estudos metabólicos de curta duração para efeitos do consumo prolongado de café. No entanto, os resultados de estudos-coorte prospectivos sugerem que o consumo de café de longa duração não está substancialmente associado a risco de HTA nem a um aumento do risco de DC ou mortalidade na população geral. Um estudo, de publicação recente, avaliou prospectivamente a relação entre o consumo de café durante 24 anos (entre 1980 e 2004) e a incidência de DC, AVC e mortalidade por qualquer causa em mulheres com DM tipo 2 que participaram no estudo **NHS** (*Nurses` Health Study*). Concluiu-se que o consumo habitual de café não esteve associado a um aumento do risco de doenças cardiovasculares ou mortalidade nas mulheres diabéticas tipo 2 estudadas (Zhang et al., 2009). Contudo, apesar destas evidências, é de salientar a escassez de dados referentes a doentes com DM tipo 2 no que respeita aos efeitos do consumo de café.

O excesso de ferro corporal pode conduzir a lesão oxidativa, a qual está associada a vários factores de risco cardiovasculares como a dislipidémia, resistência à insulina e inflamação e pode contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose. Uma sobrecarga de ferro tem sido associada, em alguns estudos, a um aumento do risco de doença cardíaca isquémica, apesar de esta associação permanecer controversa. A homeostase do ferro é principalmente controlada pela absorção intestinal. O ferro consumido na dieta pode ser ferro heme ou ferro não-heme. O ferro heme existe sobretudo nas carnes vermelhas, carnes brancas e marisco. O ferro não-heme existe tanto em alimentos de origem animal como vegetal. Comparativamente com o consumo total de ferro, o ferro heme tem sido mais consistentemente associado a um aumento do risco de DC e mortalidade cardiovascular. As associações entre o ferro heme e o risco DC parecem ser mais relevantes em mulheres pós-menopáusicas. É importante salientar que, a presença de outros componentes nas carnes vermelhas, tais como as gorduras saturadas, pode também afectar negativamente as coronárias, o que torna difícil destringir os efeitos independentes de cada componente. Um estudo, de publicação recente, avaliou prospectivamente, durante 20 anos (entre 1980 e 2000), a relação entre o consumo de ferro na dieta e sua maior fonte alimentar, as carnes vermelhas, e a incidência de DC em mulheres com DM tipo 2 que participaram no estudo **NHS** (*Nurses' Health Study*). Detectou-se que o consumo de ferro na dieta, sobretudo ferro heme e carnes vermelhas, esteve significativamente associado a um elevado risco de DC fatal, revascularização coronária e DC no global. Estes resultados sugerem que em doentes com DM tipo 2 deve ser considerada uma redução no consumo de ferro heme e carnes vermelhas como medida de prevenção de DC. No entanto, continua por se provar se o consumo elevado de ferro está associado ou não causalmente com o aumento do risco de DC (Qi et al., 2007).

Não Adesão à Terapêutica Preventiva e Sub-prescrição da Medicação

A não adesão a terapêuticas preventivas baseadas na evidência e a sua sub-prescrição é um problema major que permanece por resolver. Assim, os nossos esforços para “decapitar” a corrente epidémica de DM e suas consequências cardiovasculares devem incluir, como prioridade máxima, o melhoramento da adesão a medidas modificadoras do estilo de vida e terapêuticas farmacológicas. Isto é conseguido através do aconselhamento dos doentes e das comunidades, bem como através da sensibilização dos profissionais de saúde para a importância da prevenção cardiovascular primária e secundária através da prescrição apropriada, a longo prazo, de terapêuticas baseadas na evidência (Berry et al. – Part I, 2007).

ANTI-DIABÉTICOS ORAIS USADOS NA DOENÇA CORONÁRIA

Fármacos anti-diabéticos orais podem intensificar FRs cardiovasculares através do agravamento da obesidade, hiperlipidémia ou insuficiência cardíaca congestiva.

As sulfonilureias (tais como a glipizida, glibenclamida e glimepirida) estimulam a secreção de insulina através da ligação a canais de adenosino-trifosfato (ATP) potássio-dependentes existentes nas células beta-pancreáticas. As sulfonilureias podem afectar, adversamente, células musculares cardíacas, as quais são ricas em canais de ATP potássio-dependentes, causando alteração de pré-condicionantes isquémicas e indução de arritmias (Hurst e Lee, 2003).

A metformina, pertencente ao grupo das biguanidas, aumenta a sensibilidade dos tecidos hepático e muscular à insulina (diminuindo assim a necessidade de produção acrescida de insulina) e diminui a produção hepática de glicose. A metformina é o único anti-diabético

oral que parece diminuir as complicações macrovasculares, no entanto está contra-indicada em doentes com insuficiência cardíaca congestiva tratada farmacologicamente (Hurst e Lee, 2003). O estudo **UKPDS 34** comparou o controlo glicémico intensivo com metformina com terapêutica dietética em doentes com excesso de peso. Os doentes a realizar terapêutica com metformina tiveram uma diminuição de 30% nas complicações macrovasculares (UKPDS 34, 1998). A acidose láctica é a única complicação potencial da terapêutica com metformina, particularmente em doentes submetidos a cateterização cardíaca com exposição a corante de contraste. Doentes diabéticos com insuficiência renal concomitante são doentes especialmente de alto risco. Deste modo, em procedimentos electivos, a terapêutica com metformina deve ser descontinuada 48h antes da administração de corante de contraste. Se um doente tiver tomado metformina nas 48h precedentes e a função renal estiver normal, o corante de contraste pode ser dado sem demora. Se a função renal estiver alterada e a metformina tiver sido tomada nas 24 horas prévias, o procedimento deve ser adiado (Hurst e Lee, 2003).

Tal como a metformina, as tiazolidinedionas (TZDs) (pioglitazona e rosiglitazona) aumentam a sensibilidade à insulina e inibem a neoglicogénese hepática. O tratamento com TZDs pode causar um “aumento dos adipócitos” (por clivagem dos adipócitos de maiores dimensões) e retenção hídrica, sendo esta a principal responsável pelo aumento de peso corporal que se verifica nos doentes tratados com TZDs (especialmente em combinação com sulfonilureias ou insulina). A retenção hídrica pode conduzir a insuficiência cardíaca congestiva e exacerbação de isquémia cardíaca, motivo pelo qual as TZDs estão contra-indicadas em doentes com sintomas de insuficiência cardíaca (Hurst e Lee, 2003). O estudo **PROACTIVE** (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*) avaliou a pioglitazona vs placebo na prevenção de eventos cardiovasculares em doentes com DM tipo 2 e história de doença cardiovascular. Dois tipos de resultados foram obtidos: uma redução

significativa de 16% na mortalidade global, EAM não fatal e AVC no grupo tratado com pioglitazona comparativamente ao grupo tratado com placebo; e um risco aumentado de insuficiência cardíaca nos doentes tratados com pioglitazona (Dormandy et al., 2005). Por outro lado, o estudo **PERISCOPE** (*Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation*) comparou o efeito de um insulino-secretagogo e de um insulino-sensibilizador na progressão da aterosclerose coronária. Um total de 543 doentes com DC angiográfica foi tratado durante 18 meses com glicemipirida ou pioglitazona na máxima dose recomendada. Os doentes tratados com pioglitazona tiveram uma taxa significativamente baixa de progressão da aterosclerose coronária comparativamente aos tratados com glicemipirida (Nissen et al., 2008).

Quanto à rosiglitazona, a literatura tem estado repleta de resultados conflituosos no que diz respeito a um potencial aumento de risco de EAM com terapêutica com rosiglitazona. Uma recente meta-análise de Nissen e Wolski concluiu que a rosiglitazona esteve associada a um significativo aumento de risco de EAM. Meta-análises subsequentes, de GlaxoSmithKline e de Singh e colaboradores, demonstraram resultados semelhantes. No entanto, uma análise provisória do estudo **RECORD** (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*), um estudo prospectivo de avaliação do risco de DC, não demonstrou um risco estatisticamente significativo de EAM com terapêutica com rosiglitazona. Da mesma forma, um coorte retrospectivo de 26931 doentes não encontrou aumento do risco de DC com terapêutica com rosiglitazona comparativamente à administração de metformina em monoterapia ou sulfonilureia em monoterapia (Pantalone et al., 2009). O papel das glitazonas na prevenção cardiovascular, apesar de fortemente apoiado por dados clínicos e experimentais, deve ser melhor definido. Este aspecto está a ser avaliado

em estudos clínicos actualmente em curso (Berry et al. – Part I, 2007), aguardando-se neste momento uma posição da FDA (*Food and Drug Administration*) sobre o assunto.

Uma análise retrospectiva recente avaliou o risco de desenvolvimento de DC ou insuficiência cardíaca congestiva e a mortalidade global em doentes diabéticos tipo 2 submetidos a terapêutica com rosiglitazona, pioglitazona, metformina ou sulfonilureias. Quanto ao risco de DC não foram observadas diferenças entre os agentes. A metformina esteve associada a uma redução do risco de insuficiência cardíaca congestiva e mortalidade quando comparada com as sulfonilureias. A pioglitazona esteve também associada a um baixo risco de mortalidade quando comparada com as sulfonilureias, não tendo sido encontradas outras diferenças significativas entre os agentes. Estes resultados não identificam um aumento do risco de DC com o uso de rosiglitazona, mas reforçam a possibilidade de risco aumentado de eventos adversos em doentes com DM tipo 2 submetidos a terapêutica com sulfonilureias (Pantalone et al., 2009).

A acarbose, um inibidor das alfa-glicosidases, não tem efeitos cardiovasculares adversos significativos e o seu uso pode, de facto, trazer benefícios. Um estudo recente mostrou uma redução do risco relativo de 49% em eventos cardiovasculares e de 34% em HTA em doentes com tolerância diminuída à glicose que foram tratados com acarbose (Hurst e Lee, 2003).

TRATAMENTO DA DOENÇA CORONÁRIA EM DOENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

O EAM é uma causa comum de morte em pessoas com diabetes, representando estes doentes uma proporção bastante significativa da totalidade de pessoas que apresentam isquémia aguda miocárdica. Apesar de apenas cerca de 6,6% da população mundial ser diabética (IDF, 2009), esta fracção populacional responde por 20% a 30% dos casos de síndrome coronária aguda e por mais de 50% das mortes por doença cardiovascular (Hurst e Lee, 2003).

A doença aterosclerótica no diabético apresenta-se de forma mais difusa e agressiva do que no não diabético, ampliando o prognóstico dos eventos isquémicos. Recentes estudos caso-controlo têm revelado que, comparativamente a doentes não diabéticos, os diabéticos têm, tipicamente, DC mais severa, calcificações coronárias mais extensas, maior prevalência de doença do tronco principal esquerdo e reduzido desenvolvimento de vasos colaterais às coronárias (Berry et al. – Part I, 2007). Os doentes diabéticos têm uma taxa de mortalidade pós-EAM duas a três vezes superior à dos não diabéticos e são mais susceptíveis de vir a desenvolver insuficiência cardíaca congestiva e AVC. A isquémia recorrente é também mais comum, com um grande risco de angina pós-EAM (Hurst e Lee, 2003).

Isquémia Aguda do Miocárdio

O tratamento de doentes diabéticos com isquémia aguda do miocárdio é semelhante ao dos não diabéticos. Tal como em doentes não diabéticos, a terapêutica trombolítica diminui a mortalidade em doentes diabéticos que apresentam EAM com supra-desnívelamento do

segmento ST (Hurst e Lee, 2003). De facto, esta terapêutica pode ser de maior benefício em doentes diabéticos do que em não diabéticos. Um meta-análise de 9 grandes estudos sobre terapêutica fibrinolítica (*Fibrinolytic Therapy Trialists'*), que incluiu mais de 43000 doentes, dos quais 4500 eram diabéticos, demonstrou que o benefício da terapêutica trombolítica em termos de mortalidade foi de 35 vidas salvas por 1000 doentes diabéticos tratados versus 17 vidas salvas por 1000 doentes não diabéticos tratados (FTT, 1994). Apesar deste melhoramento da taxa de mortalidade, os doentes diabéticos continuam a ter um risco de morte 1,7 vezes maior do que os não diabéticos. É de salientar que a retinopatia diabética não é contra-indicação para terapêutica trombolítica (Hurst e Lee, 2003).

O uso de inibidores das glicoproteínas IIB/IIIA beneficia os doentes diabéticos em particular, talvez devido ao estado de hiperagregação plaquetar de base que estes doentes normalmente apresentam. Num estudo publicado em 2000, a colocação primária de stent por PCI juntamente com terapêutica com abciximab em doentes diabéticos e não diabéticos resultou numa melhor recuperação miocárdica e numa redução de 64% nas taxas de mortalidade, de AVC ou de re-enfarte após 6 meses, comparativamente com a terapêutica trombolítica. Uma meta-análise, publicada em 2001, que envolveu 6 grandes estudos sobre o uso de inibidores de glicoproteínas IIB/IIIA em doentes diabéticos com síndrome coronária aguda sem supra-desnívelamento do segmento ST, demonstrou uma redução de 26% na taxa de mortalidade em 30 dias em doentes submetidos a PCI e terapêutica com inibidores das glicoproteínas IIB/IIIA. É de notar que esta meta-análise não encontrou benefício algum em termos de mortalidade em doentes não diabéticos (Hurst e Lee, 2003). O estudo **ISAR-SWEET**, publicado em 2004, por sua vez, testou o efeito do abciximab em doentes diabéticos submetidos a PCI que tinham realizado pré-tratamento com 600 mg de clopidogrel. Apesar das taxas de mortalidade e de EAM em 1 ano terem sido similares nos doentes tratados com

abciximab e nos tratados com placebo (8,3% vs 8,6%), a revascularização do vaso-alvo foi reduzida no grupo tratado com abciximab (Berry et al. – Part II, 2007). A terapêutica adjuvante com inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa representa um avanço para os doentes diabéticos, particularmente para aqueles submetidos a PCI complexa. As *guidelines* contemporâneas sobre PCI recomendam o uso de inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa em doentes com DC instável e em doentes com factores de risco, tais como diabetes, submetidos a PCI electiva (Smith, Feldman, et al., 2006).

A bivalirudina, um inibidor directo da trombina, é uma alternativa emergente à combinação de heparina com inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa durante a PCI. Informação adicional em doentes diabéticos submetidos a PCI é necessária antes desta substância poder ser recomendada (Smith, Feldman, et al., 2006).

Importantes avanços técnicos têm surgido, ao longo dos últimos anos, na área da revascularização coronária, motivo pelo qual o procedimento óptimo de revascularização a ser aplicado em doentes diabéticos tipo 2 com DC será explorado, de seguida, neste artigo de revisão.

REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA

De todos os procedimentos de revascularização coronária, aproximadamente 25% são executados em doentes diabéticos, mas a estratégia óptima de revascularização nestes doentes continua a ser debatida. O estudo **BARI 2D** (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*), que se encontra ainda em curso, irá ajudar a responder a questões correntes através da comparação de um controlo metabólico rigoroso com insulina versus terapêutica com sensibilizadores de insulina em doentes com DM tipo 2 com DC estável. Os

membros destes grupos irão receber PCI ou colocação cirúrgica de bypass coronário por enxerto (CABG = *Coronary Artery Bypass Graft surgery*) ou apenas terapêutica médica (Hurst e Lee, 2003). Assim, o estudo BARI 2D compara duas estratégias de tratamento em doentes com DM tipo 2 e DC estável: 1) Revascularização coronária com terapêutica médica agressiva versus terapêutica médica agressiva isolada com a opção de revascularização deferida conforme necessário para o tratamento de DC e 2) controlo diabético rigoroso com insulina versus terapêutica com sensibilizadores de insulina.

PTCA (Angioplastia Coronária Transluminal Percutânea)

Os doentes diabéticos submetidos a PTCA geralmente têm um perfil de risco cardíaco elevado aquando da apresentação, mais comorbilidades (por exemplo, obesidade, HTA, insuficiência cardíaca congestiva e disfunção renal) e uma elevada incidência de EAM prévio (Hurst e Lee, 2003). Apesar dos doentes diabéticos possuírem um risco elevado aquando da apresentação, a taxa de sucesso imediato de uma PTCA electiva é similar àquela que ocorre em doentes não diabéticos. Contudo, as consequências clínicas e angiográficas a longo prazo são piores, verificando-se uma taxa de re-estenose pós-angioplastia com balão entre 47% a 71% – quase o dobro do que se verifica em doentes não diabéticos. A perda luminal tardia é grande e há uma frequência elevada de oclusão total do vaso causada pela resposta neo-intimal exagerada após PTCA e remodelação negativa do vaso (Van Belle et al., 1997). Após angioplastia com balão, os doentes diabéticos têm taxas elevadas de EAM, CABG subsequente ou repetição de PTCA. No registo de PTCA do “National Heart, Lung, and Blood Institute”, foram encontradas, em doentes diabéticos, uma taxa de mortalidade

hospitalar 3 vezes superior e uma taxa de mortalidade em 9 anos 2 vezes superior em relação aos não diabéticos submetidos a PTCA (Kip et al., 1996).

Colocação de Stents por Intervenção Coronária Percutânea (PCI)

Tal como a PTCA, a taxa de sucesso imediato do procedimento de colocação de stent é similar entre doentes diabéticos e não diabéticos. No entanto, a colocação de stent parece diminuir marcadamente a taxa de re-estenose (excepto em pequenos vasos). Van Belle e colaboradores demonstraram que a colocação de stent reduziu a taxa de re-estenose angiográfica em 6 meses, em doentes diabéticos, de 63% para 25% (Van Belle et al., 1997). Apesar desta estratégia melhorar as consequências angiográficas, os doentes diabéticos continuam a ter uma alta incidência de proliferação neo-intimal, re-estenose intra-stent, revascularização do vaso-alvo e oclusão do vaso com stent, EAM subsequente e morte cardíaca. Comparada com outros factores clínicos predisponentes de alto risco, tais como o uso de múltiplos stents ou um pequeno diâmetro luminal após o procedimento, a diabetes é o factor predisponente mais importante de re-estenose intra-stent e de revascularização do vaso-alvo (Hurst e Lee, 2003).

Para doentes com atingimento de pequenos vasos (2,0 a 2,8 mm), a colocação de stent e a PTCA têm taxas similarmente elevadas de re-estenose angiográfica (45% e 44%, respectivamente) e de revascularização do vaso-alvo (20% e 25%) em 1 ano (Hurst e Lee, 2003).

Re-estenose Intra-stent

A re-estenose intra-stent limita a PCI, particularmente em doentes diabéticos. A angioplastia de repetição por re-estenose intra-stent tem elevadas taxas (> 75%) de falência. Tanto a radiação-gama como a radiação-beta são eficazes no tratamento da re-estenose intra-stent, mas o uso de radiação profiláctica tem sido limitado pela trombose tardia do stent (Hurst e Lee, 2003). Nos doentes diabéticos do estudo **“Washington Radiation for Re-estenose Intra-stent”**, verificou-se uma redução major na re-estenose intra-stent recorrente, de 63,8% (grupo do placebo) para 15,7% (grupo da radiação intra-coronária), com uma diminuição semelhante na revascularização do vaso-alvo (Gruberg et al., 2002).

Uma grande atenção está, actualmente, voltada para o papel dos stents farmacológicos na diminuição das taxas de re-estenose. O estudo **SIRIUS** (*SIRollmUS-coated Velocity stent in treatment of patients with de novo coronary artery lesions*) é um estudo multicêntrico, no qual foi envolvido um grande número de doentes diabéticos. Dentro da população diabética deste estudo, 19 doentes receberam um stent farmacológico com sirolimus (SFS) e 25 receberam stents standard (metálicos). Aqueles com SFS tiveram uma diminuição marcada da taxa de re-estenose (0% vs 41,7%) em 6 meses. A análise deste subgrupo revelou que os doentes diabéticos tiveram uma taxa de re-estenose absoluta mais elevada do que os não diabéticos, mas tiveram uma redução relativa de aproximadamente 65% nas taxas de re-estenose intra-stent e intra-segmento comparativamente aos doentes que receberam stents não farmacológicos (Hurst e Lee, 2003). O estudo **TAXUS IV**, que incluiu doentes com lesão coronária de novo com e sem DM, demonstrou que a taxa de re-estenose foi menor em doentes tratados com stents farmacológicos com paclitaxel (SFP) do que naqueles tratados com stents metálicos, sendo, contudo, a taxa de re-estenose com SFP maior em doentes

diabéticos do que nos não diabéticos (Hermiller et al., 2005). No estudo **SIRTAX** (*SIRolimus versus pacliTAXel-eluting stents*), a taxa de eventos cardíacos e cerebrovasculares major adversos foi menor nos doentes tratados com SFS do que nos tratados com SFP e esta diferença foi mais pronunciada em doentes diabéticos (Windecker et al., 2005). No estudo **ISAR-DIABETES** (*In-Stent Angiographic Restenosis – DIABETES trial*), a PCI com SFS resultou em menor re-estenose intra-segmento em doentes diabéticos, quer insulino-tratados quer não insulino-tratados, do que a PCI com SFP (Hurst e Lee, 2003). Estes resultados sugerem que os SFS devem ser preferidos aos SFP na PCI em doentes diabéticos.

O estudo **SYNTAX** (*SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*), o **COMBAT** (*COMparison of Bypass surgery and Angioplasty using sirolimus stents in patients with unprotected left main coronary artery disease*), o **CARDIA** (*Coronary Artery Revascularization in DIAbetes*) e o **FREEDOM** (*Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal Management of multivessel disease*) são estudos que se encontram actualmente em curso e que comparam PCI com stents farmacológicos versus CABG em doentes com DM tipo 2 com DC com atingimento de múltiplos vasos e/ou do tronco principal esquerdo e que irão contribuir para um melhor esclarecimento sobre qual a estratégia de revascularização mais apropriada nestes doentes. Actualmente, são conhecidos já os resultados obtidos, com um ano de *follow-up*, dos estudos SYNTAX e CARDIA (Berry et al. – Part II, 2007). O estudo SYNTAX demonstrou que, nos doentes diabéticos com doença do tronco principal esquerdo e/ou de três vasos, a taxa de eventos cardíacos e cerebrais major adversos foi mais elevada em doentes tratados com SFP do que em doentes tratados com CABG, o que levou a um aumento na revascularização de repetição no primeiro grupo. No entanto, a taxa de morte/AVC/ EAM foi semelhante entre os dois grupos de revascularização, tanto em doentes diabéticos como nos

não diabéticos. Apesar de serem necessários mais estudos, estes resultados podem alargar a evidência do uso de SFP em doentes seleccionados com lesões do ramo principal esquerdo e/ou de três vasos menos complexas. O estudo CARDIA demonstrou uma taxa global de mortalidade/EAM não fatal/AVC semelhante entre os doentes tratados com stents farmacológicos (11,6%) e os tratados com CABG (12,4%), apesar da revascularização ter sido significativamente mais elevada naqueles tratados com stents farmacológicos (Banning et al., 2010). No entanto, é necessário aguardar por resultados de *follow-ups* mais longos destes estudos para se poder chegar a uma conclusão definitiva.

Tal como já referido atrás, os inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa têm um benefício particular em doentes diabéticos submetidos a PCI e parecem desempenhar um papel importante na diminuição das taxas de re-estenose intra-stent. Doentes diabéticos tratados com abciximab no estudo **EPILOG** (*Evaluation of Percutaneous transluminal coronary angioplasty to Improve Long-term Outcome with abciximab Glycoprotein IIb/IIIa Blockade*) tiveram uma redução na taxa de mortalidade em 6 meses de 64%, enquanto que nos não diabéticos a redução foi de 40%. O estudo “**Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting**” revelou uma diminuição na revascularização do vaso-alvo de cerca de 50% em doentes diabéticos que foram submetidos a colocação de stent e terapêutica com abciximab comparativamente aos doentes que foram submetidos a colocação de stent e administração de placebo. Além disso, nos doentes diabéticos tratados com abciximab, a taxa de mortalidade em um ano foi reduzida e a taxa de eventos aos 30 dias foi similar à dos não diabéticos (Hurst e Lee, 2003).

CABG - Coronary Artery Bypass Graft surgery (Colocação cirúrgica de bypass coronário por enxerto)

As consequências a curto e longo prazo são piores em pessoas com DM submetidas a CABG do que nas não diabéticas. No estudo “**Coronary Artery Surgery**”, os doentes diabéticos apresentaram uma taxa de mortalidade 57% mais elevada do que os não diabéticos e, no estudo **BARI** (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*), a taxa de mortalidade foi o dobro nos doentes diabéticos tratados cirurgicamente (Hurst e Lee, 2003). O BARI consiste num estudo patrocinado pelo “National Heart, Lung, and Blood Institute”, onde foram seleccionados randomizadamente 1829 doentes com DC obstrutiva de dois ou três vasos para serem submetidos a PTCA ou CABG. Neste momento, aguarda-se a publicação dos resultados de 10 anos de *follow-up*, encontrando-se apenas disponíveis, por enquanto, os dados referentes a um *follow-up* de sete anos. Este estudo revelou que uma estratégia inicial de PTCA não afectou adversamente a sobrevida em cinco anos, apesar de se ter verificado uma taxa de revascularização subsequente mais elevada. Contudo, num subgrupo do estudo, os doentes diabéticos tratados farmacologicamente apresentaram muito melhor sobrevida em cinco anos após CABG inicial (BARI, 1996). Uma melhor sobrevida no grupo submetido a CABG esteve largamente confinada aos doentes que receberam um enxerto da artéria mamária interna (83,2%), comparativamente àqueles que receberam enxertos da veia safena (54,5%) (Alderman et al., 2000). Estes achados levaram o “National Heart, Lung, and Blood Institute” a sugerir a CABG como o tratamento preferido para uma primeira revascularização coronária em doentes diabéticos a realizar terapêutica com anti-diabéticos orais ou insulina e que possuem DC com envolvimento de múltiplos vasos (Hurst e Lee, 2003). Da mesma forma, as *guidelines* do ACC referem que a CABG com o uso da artéria mamária interna é

preferível à PCI em doentes diabéticos com atingimento de múltiplos vasos (Braunwald et al., 2000). A maioria dos benefícios da CABG pode ser atribuída à melhoria da sobrevida após EAM subsequente. No estudo BARI, os doentes diabéticos com EAM que tinham realizado previamente CABG obtiveram uma redução de 91% no risco de morte comparativamente àqueles que tinham realizado previamente PTCA (Detre et al., 2000). Nos doentes submetidos a CABG, a revascularização de repetição foi realizada com frequências semelhantes em diabéticos e em não diabéticos (11,1% vs 13,5%). Nos doentes submetidos a PTCA, a repetição da revascularização foi mais comum nos diabéticos do que nos não diabéticos (69,9% vs 57,8%) (Alderman et al., 2000).

O estudo **EAST** (*Emory Angioplasty versus Surgery Trial*) comparou também a realização de PTCA inicial versus CABG inicial. A sobrevida em oito anos foi semelhante entre os dois grupos, sendo de 82,7% no grupo submetido a CABG e de 79,3% no grupo submetido a PTCA. No entanto, nos doentes diabéticos, a sobrevida foi de 75,5% nos submetidos a CABG e 60,1% naqueles submetidos a PTCA. No grupo da PTCA, os indivíduos diabéticos obtiveram, portanto, uma taxa reduzida de sobrevida comparativamente aos não diabéticos (60,1% vs 79,3%). Durante oito anos, a repetição de revascularização ocorreu em 26,5% dos doentes submetidos a CABG e em 65,3% dos submetidos a PTCA (King et al., 2000).

Contudo, nem todos os estudos têm considerado a CABG superior à PTCA em doentes diabéticos. Os estudos “**Randomised Intervention Treatment of Angina**” e “**Coronary Artery Bypass Revascularization**” não demonstraram diferença nas taxas de mortalidade em cinco anos entre os dois procedimentos de revascularização. Os dados do **registo BARI** diferem dos dados do **estudo BARI**, revelando ausência de diferença significativa nas taxas de mortalidade entre os dois grupos. No entanto, a diferença de resultados obtida com o

estudo BARI e com o registo BARI pode ser explicada pelas diferenças nas características dos doentes do registo, os quais tiveram uma estratégia de revascularização seleccionada. Por exemplo, no registo BARI, os doentes submetidos a CABG tinham DC mais extensa e uma fracção de ejeção do ventrículo esquerdo mais baixa do que os submetidos a PTCA, o que sugere que este último grupo era de risco inferior ao primeiro (Hurst e Lee, 2003).

Pelo menos quatro estudos compararam PCI com colocação de stents metálicos com CABG em doentes com DC com atingimento de múltiplos vasos (Berry et al. – Part II, 2007). No estudo **ARTS** (*Arterial Revascularization Therapy Study*), os doentes diabéticos tratados com PCI alcançaram uma taxa de sobrevida livre de eventos mais baixa do que os diabéticos tratados com CABG e do que os não diabéticos tratados com PCI, devido a uma elevada incidência de revascularização de repetição. No entanto, doentes diabéticos e não diabéticos submetidos a CABG experienciaram uma taxa de sobrevida livre de eventos, em um ano, semelhante. Este estudo concluiu também que a estratégia de colocação de stent foi menos dispendiosa do que a CABG, independentemente da condição diabética (Abizaid et al., 2001). O estudo **SOS** (*Stent Or Surgery*) demonstrou uma menor revascularização de repetição com CABG do que com PCI com colocação de stents metálicos, durante dois anos, em doentes com DC com atingimento de múltiplos vasos, mas o subgrupo dos doentes diabéticos não foi analisado separadamente. Outros 2 estudos (**ERACI II** e **AWESOME**) demonstraram resultados mistos (Berry et al. – Part II, 2007).

Em relação à utilização de enxertos venosos na CABG, um estudo recente demonstrou a ocorrência de uma elevada mortalidade em 12 meses ou o desenvolvimento de estenoses no enxerto com veia safena numa extensão $\geq 75\%$ com taxas similares em diabéticos (48,3%) e não diabéticos (44,2%). A taxa de mortalidade em 12 meses para a totalidade da população foi

de 3,2%. A revelação destes dados ilustra as elevadas taxas de falência dos enxertos venosos (Alexander et al., 2005).

Recomendações das *Guidelines* Contemporâneas sobre PCI

Os doentes diabéticos têm mais eventos cardíacos major adversos do que os não diabéticos submetidos a PTCA, colocação de stents ou CABG, possivelmente devido a uma revascularização incompleta, re-estenoses mais frequentes, rápida progressão da doença aterosclerótica e comorbidades de ocorrência elevada (Hurst e Lee, 2003). Apesar de o procedimento de revascularização óptimo nestes doentes continuar a ser debatido, a estratégia de eleição em doentes diabéticos, tratados farmacologicamente, com atingimento de múltiplos vasos continua a ser a CABG (Smith, Feldman, et al., 2006). Contudo, esta recomendação é baseada em dados dos anos 80 e início da década de 90, antes de entrar em vigor o uso dos inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa, antes da expansão do uso dos stents, do uso de radioterapia na re-estenose intra-stent e do desenvolvimento dos stents farmacológicos. Actualmente, a PCI é uma opção de revascularização em doentes com DM cada vez mais utilizada, tendo-se verificado um aumento na proporção de pessoas com DM tratada por PCI (25,8%) comparativamente aos registos de PTCA iniciais (13,5%) (Berry et al. – Part II, 2007). Assim, o papel da CABG e da PCI nos doentes diabéticos com DC com atingimento de múltiplos vasos necessita de ser melhor estabelecido.

As *guidelines* do ACC/AHA/SCAI de 2009 consideram já, nestes doentes, o uso de PCI com colocação de stent no tronco coronário principal esquerdo, como alternativa ao uso de CABG, em doentes com condições anatómicas associadas a um baixo risco de

complicações decorrentes de PCI e com condições clínicas que predizem um elevado risco de consequências cirúrgicas adversas (recomendação de classe IIb/B) (Kushner et al., 2009).

CONCLUSÕES

A incidência e prevalência globais da DM estão a aumentar rapidamente tanto em países desenvolvidos como em vias de desenvolvimento. A diabetes é um factor predisponente independente para a presença de DC e consequências adversas subsequentes. A DC em doentes diabéticos representa um problema major de saúde pública a nível mundial.

As medidas preventivas de DC devem ser enfatizadas em doentes com DM tipo 2. Apesar dos benefícios do controlo glicémico na prevenção de complicações macrovasculares serem controversos, os benefícios da modificação dos factores de risco são substanciais. Uma estratégia de intervenção multifactorial, tal como a descrita no estudo **Steno-2**, fornece o melhor plano de tratamento baseado na evidência para a prevenção de futuros eventos cardíacos. Contudo, a não adesão, particularmente, a medidas modificadoras do estilo de vida e a sub-prescrição de terapêuticas baseadas na evidência permanecem como problemas major por resolver. O rastreio de DC em doentes diabéticos de alto risco pode ser uma intervenção de elevado valor e custo-efectividade, mas há evidências e especialistas que se opõem a esta questão. O potencial de exames de rastreio de rotina para alterar o tratamento e prevenção de eventos cardíacos em pessoas sem DC clinicamente manifesta é em grande parte desconhecido, sendo necessários mais estudos para dissipar toda esta controvérsia. Estudos de genética molecular poderão vir a constituir uma estratégia de rastreio futura, nomeadamente através da identificação de doentes com risco de complicações macrovasculares, mas é também necessária mais investigação nesta área.

Embora os estudos clínicos randomizados sejam planeados para orientar a actividade clínica, o levantamento de dados destes estudos deriva de populações altamente seleccionadas que podem não ser representativas dos doentes encontrados na prática clínica corrente. A análise de subgrupos deve ser interpretada com cautela. As limitações comuns de alguns estudos, no que respeita à DM, incluem a falta de informação sobre a terapêutica hipoglicemiante a que os doentes são ou foram submetidos, o seu estado glicémico e a duração e o controlo da DM (ex: controlo glicémico ou a presença de complicações diabéticas).

O tratamento ideal de doentes diabéticos tipo 2 com isquémia aguda do miocárdio requer o uso de terapêuticas comprovadas (tais como a aspirina ou bloqueadores-beta), um controlo glicémico óptimo, o uso de inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa e a aplicação do procedimento de revascularização mais adequado.

No que respeita à revascularização, apesar de se ter verificado uma marcada redução na re-estenose e na revascularização do vaso-alvo com o uso de stents metálicos comparativamente à PTCA com balão no final dos anos 90 e início do século XXI, as consequências para os doentes diabéticos foram piores após PCI do que após a cirurgia CABG. No entanto, os avanços técnicos nesta área, durante os últimos anos, têm resultado numa melhoria significativa da capacidade de revascularização da PCI aliada a uma segurança crescente deste procedimento. A eficácia da PCI em doentes diabéticos com DC com atingimento de múltiplos vasos, estável ou instável, não está, presentemente, comprovada por evidências bem estabelecidas e tem uma recomendação de Classe IIb/C (Smith, Feldman, et al., 2006), permanecendo a CABG como método de revascularização de eleição nestes doentes. No entanto, as *guidelines* do ACC/AHA/SCAI de 2009 consideram já o uso de PCI com colocação de stent no tronco coronário principal esquerdo, como alternativa ao uso de

CABG, em doentes com condições anatómicas associadas a um baixo risco de complicações decorrentes de PCI e com condições clínicas que predizem um elevado risco de consequências cirúrgicas adversas (recomendação de classe IIb/B) (Kushner et al., 2009).

Na presente era dos stents farmacológicos, a DM permanece como factor de risco independente para a re-estenose e revascularização do vaso-alvo. A existência de resultados contraditórios entre estudos clínicos tem criado uma necessidade imperativa de mais estudos sobre estratégias de revascularização em doentes com DM. Os resultados de estudos actualmente em curso são aguardados para uma melhor compreensão e comparação da eficácia da PCI contemporânea e da CABG em doentes com DM.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Sr.^a Prof.^a Dr.^a Manuela Carvalheiro toda a ajuda disponibilizada na elaboração deste artigo de revisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV, Schuler G, Mohr FW, Lindeboom W, Sousa AG, Sousa JE, van Hout B, Hugenholtz PG, Unger F, Serruys PW - Arterial Revascularization Therapy Study Group (2001) Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 104:533-538.
- ADA (American Diabetes Association) (1998) Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care* 21:1551-1559.
- ADA (American Diabetes Association) (2008) Standards of Medical Care in Diabetes - 2008. *Diabetes Care* 31:S12-S54.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR (2000) Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321:412-419.
- Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E (2006) Acute coronary syndromes and diabetes: is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *European heart journal* 27:2323-2329.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J - IDF Epidemiology Task Force Consensus Group (2005) The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition. *Lancet* 366:1059-1062.

-
- Alderman EL, Brooks MM, Bourassa MG, et al. (2000) Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *Journal of the American College of Cardiology* 35:1122-1129.
 - Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, Peterson ED, Ferguson TB Jr, Lorenz TJ, Goyal A, Gibson M, Mack MJ, Gennevois D, Califf RM, Kouchoukos NT - PREVENT IV Investigators (2005) Efficacy and safety of edifoligide, na E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery (PREVENT IV): a randomized controlled trial. *JAMA* 294:2446-2454.
 - Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ (2006) The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects (review). *European Heart Journal* 27:905-912.
 - Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, Glauber M, Kellett MA, Kramer RS, Leadley K, Dawkins KD, Serruys PW (2010) Diabetic and Nondiabetic Patients With Left Main and/or 3-vessel Coronary Artery Disease – Comparison of Outcomes With Cardiac Surgery and Paclitaxel-Eluting Stents. *Journal of the American College of Cardiology* 55:000-000.
 - BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) Investigators (1996) Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *The New England journal of medicine* 335:217-225.
 - Barthelemy O, Jacqueminet S, Rouzet F, Isnard R, Bouzamondo A, Le Guludec D, Grimaldi A, Metzger JP, Le Feuvre C (2008) Intensive cardiovascular risk factors therapy

and prevalence of silent myocardial ischaemia in patients with type 2 diabetes. *Archives of Cardiovascular Diseases* 101:539-546.

- Bax JJ, Bonow RO, Tschöpe D, Inzucchi SE, Barret E - Global Dialogue Group for the Evaluation of Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes (2006) The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 48:754-760.
- Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ (2007) Screening for Coronary Artery Disease in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 30: 2729-2736.
- Beller GA (2007) Noninvasive Screening for Coronary Atherosclerosis and Silent Ischemia in Asymptomatic Type 2 Diabetic Patients: Is it Appropriate and Cost-Effective?. *Journal of the American College of Cardiology* 49:1918-1923.
- Berry C, Tardif J, Bourassa M (2007) Coronary Heart Disease in Patients With Diabetes Part I: Recent Advances in Prevention and Noninvasive Management. *Journal of the American College of Cardiology* 49:631-642.
- Berry C, Tardif J, Bourassa M (2007) Coronary Heart Disease in Patients With Diabetes Part II: Recent Advances in Coronary Revascularization. *Journal of the American College of Cardiology* 49:643-656.
- Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ (2002) Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology* 90:625-628.

-
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Alpert JS, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr (2000) ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Journal of the American College of Cardiology* 36:970-1062.
 - Brownlee M (1995) Advanced protein glycosilation in diabetes and aging. *Annual review of medicine* 46:223-234.
 - Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I (2009) Original Article: Epidemiology, Is diabetic a coronary risk equivalent? Sistematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 26:142-148.
 - Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ (2007) Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: A scientific statement from the American heart association and the American diabetes association. *Diabetes Care* 30:162-172.
 - Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ (2004) The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 33:351-356.

- Carneiro AV (2004) A Doença Coronária na Diabetes Mellitus. Factores de risco e Epidemiologia (88). *Revista Portuguesa de Cardiologia* 23:1359-1366.
- Cheurfa N, Dubois-Laforgue D, Ferrarezi DAF, Reis AF, Brenner GM, Bouché C, Feuvre C, Fumeron F, Timist J, Marre M, Velho G (2008). The Common -866G>A Variant in the Promoter of UCP2 Is Associated With Decreased Risk of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Men. *Diabetes* 57:1063-1068.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH - CARDS investigators (2004) Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685-696.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R (2002) Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 2536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7-22.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J - ASCOT Investigators (2005) Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 366:895-906.
- Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardison RM, Holubkov R, Sopko G, Frye RL, Chaitman BR - Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators (2000)

The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 342:989-997.

- Diamond GA, Kaul S, Shah PK (2007) Screen testing: cardiovascular prevention in asymptomatic diabetic patients. *Journal of the American College of Cardiology* 49:1915-1917.
- Doria A, Wojcik J, Xu R, Gervino EV, Hauser TH, Johnstone MT, Nolan D, Hu FB, Warram JH (2008) Interaction Between Poor Glycemic Control and 9p21 Locus on Risk of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes. *JAMA* 300:2389-2397.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J - PROactive investigators (2005) Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366:1279-1289.
- Ferreira R (2002) A Diabetes, uma Doença Cardiovascular (58). *Revista Portuguesa de Cardiologia* 21:833-836.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH (2002) Prevalence of the metabolic syndrome. *JAMA* 287:356-359.

-
- Fox KM, Bertrand M, Ferrari R, et al. (2003) Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPE study). *Lancet* 362:782-788.
 - FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists`) Collaborative Group (1994) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 343:311-322.
 - Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pederson O (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 348:383-393.
 - Galla JM, Nicholls SJ (2009) Pharmacologic therapy for coronary atherosclerosis in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Expert review of cardiovascular therapy* 7:85-93.
 - Gerich JE (2000) Insulin Resistance is not necessarily an essential component of type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85:2113-2115.
 - Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (2008) Effects of intensive glucose lowering in Type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358:2545-2559.

-
- Gerstein HC, Yusuf S, Mann JFE, et al. (2000) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355:253-259.
 - Gruberg L, Waksman R, Ajani AE, Kim HS, White RL, Pinnow EE, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Lindsay J Jr (2002) The effect of intracoronary radiation for the treatment of recurrent in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology* 39:1930-1936.
 - Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ - National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 110:227-239.
 - Grundy SM, Howard B, Smith S, Eckel RH, Redberg R, Bonow RO (2002) Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular: Executive Summary Conference Proceeding for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the American Heart Association. *Circulation* 105:2231-2239.
 - Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M (1998) Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 339:229-234.
 - Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG (2000) Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 36:355-365.

-
- Hasdai D, Granger CB, Srivatsa SS, Criger DA, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ, Holmes DR Jr (2000) Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb Angioplasty Substudy. Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 35:1502-1512.
 - Hayden JM, Reaven PD (2000) Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors. *Current opinion in lipidology* 11:519-528.
 - Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, Russell ME, Ellis SG, Mehran R, Stone GW - TAXUS-IV Investigators (2005) Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *Journal of the American College of Cardiology* 45:1172-1179.
 - Hurst R, Lee R (2003) Increased Incidence of Coronary Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms and Management. *Annals of Internal Medicine* 139:824-834.
 - IDF (International Diabetes Federation) (2009) Diabetes and Impaired Glucose Tolerance – Global Burden: Prevalence and Projections, 2010 and 2030. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>. Link consultado em 31 de Janeiro de 2010.
 - Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F (1997) Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. Na 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 17:1114-1120.

- Jin C, Lu L, Zhang RY, Zhang Q, Ding FH, Chen QJ, Shen WF (2009) Association of serum glycated albumin, C-reactive protein and ICAM-1 levels with diffuse coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta* 408:45-49.
- Karalis DG (2008) The Role of Lipid-lowering Therapy in Preventing Coronary Heart Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Cardiology* 31:241-248.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C - Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2008) Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 371:117-125.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M - FIELD study investigators (2005) Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 366:1849-1861.
- King SB, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS (2000) Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *Journal of the American College of Cardiology* 35:1116-1121.
- Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW (1996) Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 94:1818-1825.
- Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King III SB, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE Jr, Green LA, Hochman JS, Jacobs AK, Krumholz

HM, Morrison DA, Ornato JP, Pearle DL, Peterson ED, Sloan MA, Whitlow PL, Williams DO (2009) 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 54:2205-2241.

- Levy AP (2003) Genetics of diabetic cardiovascular disease: identification of a major susceptibility gene. *Acta Diabetologica* 40:S330-S33.
- Li TY, Brennan AM, Wedick NM, Mantzoros C, Rifai N, Hu FB (2009) Regular Consumption of Nuts Is Associated with a Lower Risk of Cardiovascular Disease in Women with Type 2 Diabetes. *The Journal of Nutrition* 139:1333-1338.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S - LIFE Study Group (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359:1004-1010.
- Ma RC, So W, Yang X, Yu LW, Kong AP, Ko GT, Chow C, Cockram CS, Chan JC, Tong PC (2008) Erectile Dysfunction Predicts Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 51:2045-2050.

-
- Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A - DIGAMI 2 Investigators (2005) Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI-2): effects on mortality and morbidity. *European Heart Journal* 26:650-661.
 - Manfredi S, Calvi D, Fiandra M, Botto N, Biagini A, Andreassi MG (2009) Glutathione S-transferase T1-and M1-null genotypes and coronary artery disease risk in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics* 10:29-34.
 - Marso SP, Ellis SG, Tuzcu M, Whitlow PL, Franco I, Raymond RE, Topol EJ (1999) The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularization in diabetics. *Journal of the American College of Cardiology* 33:1269-1277.
 - Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, De Larochelière R, Staniloae CS, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff AM, Tuzcu EM - PERISCOPE Investigators (2008) Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with Type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 299:1561-1573.
 - Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS (2009) The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetologica* 46:145-154.

- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F - ADVANCE Collaborative Group (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with Type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358:2560-2572.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B - ADVANCE Collaborative Group (2007) Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 370:829-840.
- Paulo S, Fernandes S, Vizinho R, Carneiro AV (2004) A Terapêutica com Estatinas na Prevenção Primária e Secundária da Doença Coronária em Doentes com Diabetes Mellitus tipo 2 – Revisão Científica. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 23:1461-1482.
- Qi L, Dam RM, Rexrode K, Hu FB (2007) Heme Iron From Diet as a Risk Factor for Coronary Heart Disease in Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 30:101-106.
- Ray K, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N (2009) Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 373:1765-1772.

-
- Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Théroux P, Topol EJ (2001) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 104:2767-2771.
 - Saha SA, Arora RR (2009) Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus – A pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *International Journal of Cardiology* xx:xxx-xxx.
 - Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A (2006) Detection of Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Cardiology* 47:65-71.
 - Sena CM, Nunes E, Louro T, Proença T, Seíça RM (2007) Disfunção Endotelial na Diabetes Tipo 2: Efeito de Antioxidantes (39). *Revista Portuguesa Cardiologia* 26:609-619.
 - Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, Kaul S (2000) Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 35:300-307.
 - Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS (2009) Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 119:351-357.

- Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA (2006) AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 113:2363-2372.
- Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O'neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B (2006) ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Journal of the American College of Cardiology* 47:216-235.
- SPD (Sociedade Portuguesa de Diabetologia) (2009) Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal (PREVADIAB). Disponível em http://www.spd.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=223. Link consultado em 31 de Janeiro de 2010.
- SPEDM (Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo) (2010) Estudo da Prevalência da Síndrome Metabólica em Portugal (PORMETS) - Resultados apresentados no XI Congresso Nacional de Endocrinologia realizado pela SPEDM, que decorreu de 29 a 31 de Janeiro de 2010, em Espinho.

-
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D (1993) Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16:434-444.
 - Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study (2000). *BMJ* 321:405-412.
 - UKPDS 33 - UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853.
 - UKPDS 34 - UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865.
 - UKPDS 38 - UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 317:703-713.
 - Vaisi-Raygani A, Rahimi Z, Nomani H, Tavilani H, Pourmotabbed T (2007) The Presence of apolipoprotein E4 and E2 alleles augments the risk of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Clinical Biochemistry* 40:1150-1156.
 - Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME (1997) Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of

coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 96:1454-60.

- Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Jüni P, Räber L, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Tüller D, Seiler C, Roffi M, Corti R, Sütsch G, Maier W, Lüscher T, Hess OM, Egger M, Meier B (2005) Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *The New England journal of medicine* 353:653-662.
- Yoo WS, Kim HJ, Kim D, Lee MY, Chung H (2009) Early Detection of Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Korean Journal of Internal Medicine* 24:83-189.
- Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, Davey JA, Barret EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE, for the DIAD Investigators (2009) Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes – The DIAD Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 301:1547-1555.
- Zhang WL, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM (2009) Coffee consumption and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 52:810-817.