

## Fisiopatologia da Doença Cardiovascular no Diabetes

\* Beatriz D'Agord Schaan, \*\* Vera Lúcia Portal

\* Prof<sup>a</sup> Programa Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia do RS.

\* Chefe do Serviço de Medicina Experimental do IC/FUC

\*\* Prof<sup>a</sup> Programa Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia do RS

\*\* INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL/ FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA

### Endereço para correspondência:

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Unidade de Pesquisa – Dr<sup>a</sup>. Beatriz D. Schaan

Av. Princesa Isabel, 370 - Santana - Porto Alegre CEP 90.620-001

Phone/Fax.: 51-3230.3600 Ramal 3877 / 3927 e-mail:pesquisa@cardiologia.org.br

**Palavras-chave:** doença cardiovascular, diabetes mellitus, fisiopatologia

A doença cardiovascular (DCV) é causa de morte em 50 a 75% dos indivíduos com diabetes (1). O Diabetes Mellitus (DM) vem se tornando mais importante como causa de DCV porque sua prevalência vem progressivamente aumentando (2, 3), assim como tem havido aumento da prevalência de obesidade das populações (4). Os homens com DM apresentaram redução mais modesta (13%) do que os sem DM (36%) na prevalência de DCV, e as mulheres com DM apresentaram um aumento de 23% vs redução de 27% nas mulheres sem DM (5). O risco de morte por doença arterial coronariana em pacientes com DM do tipo 2 é semelhante àquele observado para indivíduos não-diabéticos que tiveram infarto agudo do miocárdio prévio (6).

Além de maior risco para DCV, indivíduos diabéticos com DCV têm pior prognóstico, apresentando menor sobrevida em curto prazo, maior risco de recorrência da doença e de insuficiência cardíaca congestiva e pior resposta ao tratamento cirúrgico (7). A partir destas informações, o diabetes vem ganhando cada vez maior importância dentre os fatores de risco para DCV e até mesmo sendo efetivamente considerado uma doença cardiovascular (8, 9). Embora também considerada parte da DCV associada ao DM, não será abordada nesta revisão a doença vascular cerebral.

### Doença cardíaca isquêmica aterosclerótica

Tanto o DM tipo 1, como o tipo 2 são fatores de risco independentes para DAC, a qual é com frequência assintomática nestes pacientes (8). Além disso, estes pacientes apresentam mais frequentemente doença de múltiplas artérias. As placas ateroscleróticas que causam infarto do miocárdio e morte súbita em geral são leves a moderadas em severidade, em indivíduos com ou sem intolerância à glicose (10). O emprego do ultrassom intravascular permitiu demonstrar que estes pacientes exibem comprometimento arterial extenso e difuso, embora modesto quanto à severidade da estenose, apresentando oclusões de 25 a 75% do lúmen arterial (11). Por outro lado, estudos que avaliaram o conteúdo de células musculares lisas nos ateromas de pacientes com diabetes demonstram que há tendência à formação de ateromas instáveis e mais vulneráveis à ruptura (12).

As razões para a aterosclerose acelerada manifestada em

pacientes diabéticos ainda não são completamente compreendidas, tendo sido sugeridos, como mecanismos prováveis, os efeitos tóxicos diretos da glicose sobre a vasculatura, a resistência à insulina e a associação do DM a outros fatores de risco para DAC (6). Estes dois últimos fatores representam, em última análise, a freqüente associação de DM à Síndrome Metabólica, presente em até 80% dos pacientes com DM (13). Além disto, fatores de risco clássicos para DAC em indivíduos não-diabéticos, tais como hipercolesterolemia, fumo e hipertensão arterial sistêmica, demonstram-se aditivos ao DM em aumentar o risco de DAC (1).

### Hiperglicemia e doença cardíaca isquêmica aterosclerótica:

Os resultados de vários estudos, em especial de dois grandes ensaios clínicos recentes, em pacientes com DM do tipo 1 (14) e do tipo 2 (15), demonstraram a relação direta entre a hiperglicemia crônica e as complicações micro e macrovasculares. O aumento de glicose intra-celular é o principal determinante do dano tecidual causado pelo diabetes, dano este que pode ser reversível quando restaurada a normoglicemia, ou irreversível, mesmo revertida a hiperglicemia, pois se originou de alterações cumulativas em macro-moléculas de vida longa (16). Os mecanismos bioquímicos propostos para explicar anormalidades estruturais e funcionais associadas com a exposição prolongada dos tecidos vasculares à hiperglicemia são: 1) Formação de produtos avançados da glicosilação não-enzimática (AGEs); 2) aumento da atividade da aldose-redutase, levando a alterações decorrentes do aumento de sorbitol e redução de mio-inositol; 3) alterações de radicais livres e estado de oxidação e 4) ativação da proteína quinase C (PKC) via acúmulo hiperglicemia-induzido de diacilglicerol (17). Tanto alterações redox, causadas pelo aumento do fluxo na via do sorbitol, como o aumento da formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) hiperglicemia-induzido, podem ser responsáveis por todas as outras alterações bioquímicas. Também a formação de AGEs, induzida pela hiperglicemia crônica do diabetes, além de causar dano tecidual direto, também pode aumentar a formação de ROS (18).

### Dislipidemia do Diabetes e sua Relação com DCV

Anormalidade lipídica é um problema maior em pacientes com diabetes, com até 97% destes apresentando pelo menos uma

anormalidade (19). Os pacientes com DM tipo 2 ou Síndrome Metabólica apresentam uma dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia, níveis elevados de apolipoproteína B, modificações qualitativas nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL), partículas estas que de modo característico, são pequenas e densas e baixos níveis de colesterol contido na lipoproteína de alta densidade (HDL-c), principalmente da HDL<sub>2</sub>-c (20). Estas alterações lipídicas, associadas à resistência à insulina, têm um papel importante, embora não exclusivo, na doença cardiovascular aterosclerótica (21). A relação triglicérides/HDL-c alta é considerada por alguns autores o achado isolado mais característico da síndrome de resistência à insulina, sendo mais preditivo de resistência à insulina do que a presença de obesidade abdominal (22).

Vários investigadores têm proposto que a redução dos níveis de HDL-c; observada nos estados de resistência à insulina, é uma consequência da hipertrigliceridemia de jejum e pós-prandial, comuns nesta situação (23, 24). Estudamos a resposta lipêmica pós-prandial em um grupo de indivíduos com diferentes graus de tolerância à glicose e observamos que há uma resposta mais lenta de *clearance* de triglicérides da corrente sanguínea nos diabéticos, quando comparados com intolerantes à glicose e normais (25). Apesar do fato de que nenhum estudo prospectivo demonstrou relação causal entre a hiperlipemia pós-prandial e o desenvolvimento de doença aterosclerótica, alguns estudos de casos e controles demonstraram relação mais forte entre hipertrigliceridemia e espessura íntima-média de carótidas, quando a avaliação lipídica foi realizada no período pós-prandial do que no de jejum (26, 27). Dentre os mecanismos envolvidos na relação da lipemia pós-prandial e aterosclerose está a exposição prolongada da vasculatura à oxidação das lipoproteínas, ricas em triglicérides circulantes, elevação de níveis circulantes de moléculas de adesão (28), aumento de estresse oxidativo e disfunção endotelial (29).

## Estado pró-trombótico do Diabetes

O estado pró-trombótico do diabetes é marcado não somente por maior agregação plaquetária na corrente sanguínea, mas por alteração na fibrinólise do ateroma dentro da parede do vaso (30, 31). A hiperglicemia desencadeia, nas plaquetas, ativação da PKC, redução da produção de óxido nítrico, formação de íons oxidantes, desequilíbrio da homeostase do cálcio e formação do tromboxane. Certas respostas endoteliais à hiperglicemia, como a diminuição de anti-agregantes (óxido nítrico e prostaciclina) e aumento da produção de compostos ativadores das plaquetas (trombina e fator de Von Willebrand) também contribuem para aumentar a agregação plaquetária e formação de trombo (30). Além disso, a quebra enzimática das partículas de fibrinogênio pode estar inibida em pacientes com DM, predispondo à aterosclerose acelerada, trombose e oclusão arterial aguda. Outro fator importante é que os ateromas de pacientes diabéticos podem exibir uma expressão aumentada de fator tecidual, um potente pró-coagulante (31).

## Estado Pró-inflamatório no Diabetes

Nas últimas décadas, as respostas imune e inflamatória têm sido consideradas fundamentais para o entendimento da aterogênese e ruptura da placa (32). Um dos primeiros passos na aterogênese é a adesão de monócitos e linfócitos T ao endotélio, provavelmente desencadeada pelo aumento da expressão das moléculas de adesão induzida por certas condições humorais, tais como níveis reduzidos de óxido nítrico, níveis elevados de LDL-c ou angiotensina II, infecção bacteriana ou estresse oxidativo (33). Várias anormalidades metabólicas, que caracterizam a intolerância à glicose e o diabetes, aumentam as respostas imunes e inflamatórias envolvidas na aterogênese. O estresse oxidativo, produção de óxido nítrico reduzida, formação de AGEs e liberação pós-prandial de ácidos graxos livres provenientes do tecido adiposo estão associados com ativação do NFκ e ativadores de proteínas (30). Estes fatores aumentam a expressão gênica endotelial de moléculas de adesão leucocitárias, quimiocinas que atraem monócitos e citocinas pró-inflamatórias, tais como a interleucina-1 e TNFα. No diabetes há uma produção aumentada de moléculas de adesão e aumento na sinalização inflamatória, de forma que monócitos e linfócitos T ligam-se mais facilmente à parede da célula endotelial, de forma que as placas ateroscleróticas exibem uma composição pró-inflamatória ou hiperinflamatória (32). Os macrófagos são mais abundantes nos

ateromas de pacientes com diabetes do que naqueles sem diabetes e estas células secretam citocinas, o mesmo ocorrendo com os níveis de fator tecidual (12).

Os achados pró-inflamatórios do diabetes também propiciam maior instabilidade e probabilidade de ruptura da placa. A estabilidade da placa é mantida pela produção de colágeno pelas células musculares lisas que migram para o sítio da lesão. Enquanto a hiperglicemia promove aumento na migração das células musculares lisas vasculares para o sítio da lesão e glicação avançada dos produtos finais e macrófagos, as células musculares lisas parecem sofrer mais apoptose em pacientes diabéticos. Deste modo, a produção do colágeno fica comprometida e a maior expressão de citocinas torna a ação da quebra enzimática pelas metaloproteinases de matriz mais rápida, tornando a placa mais suscetível à ruptura (12, 30, 33)

## Diabetes e Doença Cardiovascular como parte da Síndrome Metabólica

A agregação de várias alterações metabólicas aterogênicas, descrita primeiro por Reaven com o nome de Síndrome X (34) e hoje mais comumente referida como Síndrome Metabólica, caracteriza-se por resistência à insulina, intolerância à glicose ou diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, redução de colesterol contido na lipoproteína de alta densidade (HDL-c), hipertensão arterial sistêmica e obesidade com distribuição central. A possibilidade de que todas estas alterações derivem de um fator causal comum, quer seja um processo inflamatório (35), quer seja a própria resistência à insulina ou ambos (36), ainda não está esclarecida. Considerando a definição da Organização Mundial de Saúde, Hu et al recentemente demonstraram que a Síndrome Metabólica está presente em 15% de indivíduos não-diabéticos, um dado preocupante, tendo em vista o alto risco cardiovascular que estes pacientes apresentam (37).

O aparecimento da hiperglicemia em pacientes com Síndrome Metabólica parece acelerar um processo aterogênico já em desenvolvimento. Tendo em mente a história natural do DM, é importante considerar que estes indivíduos mantêm um estado metabólico pré-diabético por muitos anos, mesmo apresentando glicemias normais. Este período em que vai se desenvolvendo o perfil aterogênico determina por si só risco elevado de doença cardiovascular (38). Os indivíduos que desenvolvem DM 2 continuam a ser expostos às anormalidades metabólicas descritas, associando-se hiperglicemia e anormalidades decorrentes dela.

A maior parte dos pacientes com DM tipo 2 apresenta resistência à insulina, a qual está envolvida na gênese do DM e da DCV. Fatores que se associam à resistência à insulina são obesidade, fatores genéticos, idade avançada e inatividade física. Apesar da sugestão de estudos observacionais de que a hiperinsulinemia por si só poderia ser fator de risco cardiovascular (39, 40), os dados do UKPDS e do DIGAMI, estudos randomizados que compararam o tratamento intensivo do diabetes com insulina vs tratamento menos intensivo (15, 41), são categóricos quanto à ausência de efeitos deletérios deste tratamento.

Dados recentes demonstraram aumento de marcadores inflamatórios em estados de resistência à insulina, os quais poderiam inibir a sinalização insulínica intra-celular. As glitazonas, agentes anti-diabéticos orais cujo mecanismo de ação principal é a redução da resistência à insulina, exercem efeito anti-inflamatório e reduzem a espessura íntima-média das carótidas, de forma que potencialmente são agentes anti-aterogênicos, o que só poderá ser efetivamente demonstrado com os resultados de ensaios clínicos atualmente em andamento (42).

## Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes

Mais de 60% das pessoas com DM tipo 2 apresentam ao mesmo tempo hipertensão arterial sistêmica (HAS), independente da idade ou da presença de obesidade (43). Estudo recente do Serviço de Epidemiologia do Instituto de Cardiologia do RS demonstrou prevalência de 45% de HAS em indivíduos com diabetes, em comparação a 26% dentre os indivíduos sem diabetes em nosso meio (3). Sabe-se que o diabetes aumenta de forma consistente o risco de doenças cardiovasculares em qualquer estágio de hipertensão (44), e que o tratamento da hipertensão associado ao da hiperglicemia é aditivo na prevenção das complicações micro e macrovasculares (UKPDS).

Nos pacientes com Síndrome Metabólica, que de modo usual

apresentam DM e HAS associados, fatores que podem estar envolvidos na gênese da HAS, incluem resistência à insulina, alterações estruturais renais, de estrutura/função vascular, do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático (45). A resistência à insulina, ocasionando hiperinsulinemia, causa maior retenção de sódio pelos túbulos renais, além de estimular o sistema nervoso simpático e facilitar a responsividade adrenal à angiotensina II, quanto à secreção de aldosterona (46, 47). Além disto, a insulina, em indivíduos normais, promove vasodilatação, mas, naqueles com resistência à insulina, a resposta vascular está atenuada (48).

## Cardiomiopatia Diabética

Uma das razões para o pior prognóstico dos pacientes com DM e DAC é a freqüente disfunção miocárdica (cardiomiopatia diabética), que leva à insuficiência cardíaca, à qual os pacientes diabéticos estão especialmente propensos (49). Estudos que avaliaram pacientes com DM e insuficiência cardíaca, como o SOLVD e o RESOLVD, demonstraram que o diabetes é fator de risco independente para mortalidade (50). Apesar dos estudos epidemiológicos terem demonstrado relação entre DM e insuficiência cardíaca, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta associação não são claros. Estariam envolvidos DAC grave, HAS de longa duração, alterações celulares cardiotoxicas (hiperglicemia crônica, glicosilação de proteínas miocárdicas), expressão gênica alterada, doença microvascular e neuropatia autonômica (8), os quais estariam contribuindo de forma independente, mas aditiva, para as alterações anatômicas, bioquímicas e funcionais que causam redução na função cardíaca.

A cardiomiopatia diabética caracteriza-se por hipertrofia miocelular e fibrose miocárdica e associa-se à redução da função mecânica, anormalidades eletrofisiológicas, defeitos em organelas celulares e *downregulation* de receptores pelos níveis cronicamente elevados de catecolaminas (49). No diabetes experimental, observam-se alterações no transporte de cálcio em cardiomiócitos e proteínas contráteis, além de aumento de conteúdo de colágeno miocárdico, os quais causam disfunção sistólica e diastólica (51, 52). Em estudo populacional de grande número de indivíduos, observou-se que aumento da massa ventricular esquerda correlaciona-se positivamente com a piora da tolerância à glicose, em especial nas mulheres (53).

A hipertensão arterial, em lesando proteínas miocárdicas contráteis, causaria aumento de fibrose miocárdica (hipertrofia), que resulta em disfunção sistólica e diastólica, clinicamente aparente ou não (32). A isquemia miocárdica pode modificar o miocárdio que inicialmente apresenta disfunção leve pelo diabetes e/ou hipertensão, levando à disfunção grave e insuficiência cardíaca. O resultado final é um miocárdio fibrótico com baixa complacência, inicialmente com disfunção diastólica e finalmente sistólica. A fibrose dos músculos papilares pode levar à insuficiência mitral, o que piora a disfunção mecânica prévia (54).

É possível que a doença microvascular também tenha seu papel na origem da cardiomiopatia diabética. A disfunção endotelial poderia levar a episódios repetidos de vasoconstrição e lesão isquemia-reperusão, além de que a maior permeabilidade vascular associada a ela causa edema intersticial, fibrose e disfunção miocárdica. Além disto, defeitos na resposta angiogênica em resposta à isquemia não podem ser descartados nestes pacientes (49, 55).

**Disfunção autonômica:** independente da causa, a disfunção miocárdica leva à ativação de sistemas neuro-humorais (sistema renina-angiotensina e sistema nervoso simpático), o que pode levar à perda progressiva de cardiomiócitos por apoptose e necrose e ao remodelamento miocárdico, piorando ainda mais a função miocárdica (49). Na neuropatia autonômica diabética leve foram observados defeitos de retenção cardíaca de  $^{11}\text{C}$ -HE, marcador de inervação simpática, apenas na parede inferior distal do ventrículo esquerdo, enquanto os neuropatas graves têm envolvimento também de paredes ântero-laterais e inferiores e aumento da captação de  $^{11}\text{C}$ -HE nos segmentos miocárdicos proximais, sugerindo hiperinervação simpática nesta região (56). Neste cenário, a insuficiência cardíaca decorrente da cardiomiopatia diabética segue o mesmo padrão de adaptação que outras cardiopatias, que se torna danosa na sua evolução.

**Expressão gênica alterada:** decorre de anormalidades de transdução de sinais por meio dos receptores b-adrenérgicos, caracterizando-se por re-expressão de genes que habitualmente só se expressam na vida fetal. O efeito final é uma resposta adaptativa, com finalidade de poupar o miocárdio de gasto de energia, mas às

custas de piora da função miocárdica. A reversão deste processo pode ser obtida com o uso de b-bloqueadores (57), mas o impacto desta abordagem com este objetivo ainda está por ser estabelecido.

## Considerações Finais

A doença cardiovascular, muitas vezes assintomática no início, é responsável por significativa morbi-mortalidade nos pacientes com diabetes. Cabe aos profissionais de saúde que tratam estes pacientes rastrear os fatores de risco para doenças cardiovasculares e as manifestações clínicas iniciais da doença, objetivando prevenção e tratamento precoce, a fim de minimizar os danos causados por estas patologias. Em geral o paciente com diabetes parece se beneficiar de estratégias de prevenção agressivas, que estipulam parâmetros mais rígidos de controle dos fatores de risco a serem atingidos.

## Referências Bibliográficas

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-44.
2. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000;23(9):1278-83.
3. Schaan B, Harzeim, E, Gus, I. Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. *Revista de Saúde Pública* 2004;34:1-8.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
5. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;281(14):1291-7.
6. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
7. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(1):230-7.
8. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100(10):1134-46.
9. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
10. Ledru F, Theroux P, Lesperance J, Laurier J, Ducimetiere P, Gueronprez JL, et al. Geometric features of coronary artery lesions favoring acute occlusion and myocardial infarction: a quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(5):1353-61.
11. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1543-50.
12. Fukumoto H, Naito Z, Asano G, Aramaki T. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 1998;5(1):29-35.
13. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683-9.

14. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
15. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
16. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int Suppl* 2000;77:S26-30.
17. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47(6):859-66.
18. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414(6865):813-20.
19. Temelkova-Kurktschiev T, Hanefeld M. The lipid triad in type 2 diabetes - prevalence and relevance of hypertriglyceridaemia/low high-density lipoprotein syndrome in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112(2):75-9.
20. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003;115 Suppl 8A:24S-28S.
21. Lewis GF, Steiner G. Hypertriglyceridemia and its metabolic consequences as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1996;12(1):37-56.
22. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106(3):286-8.
23. Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes* 1996;45 Suppl 3:S27-30.
24. Rashid S, Uffelman KD, Lewis GF. The mechanism of HDL lowering in hypertriglyceridemic, insulin-resistant states. *J Diabetes Complications* 2002;16(1):24-8.
25. Schaan B, Ugarte, MT, Dias, AA, Portal, V. Resposta metabólica à sobrecarga lipídica oral em indivíduos com diferentes graus de tolerância à glicose. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia* 2003;47(5):S506.
26. Boquist S, Ruotolo G, Tang R, Bjorkegren J, Bond MG, de Faire U, et al. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation* 1999;100(7):723-8.
27. Teno S, Uto Y, Nagashima H, Endoh Y, Iwamoto Y, Omori Y, et al. Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(9):1401-6.
28. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004;53(3):701-10.
29. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(7):1145-50.
30. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287(19):2570-81.
31. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, Holt RE, Marutsuka K, Gold H. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998;97(22):2213-21.
32. Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *Am J Med* 2004;116(Suppl.5A):11S-22S.
33. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-74.
34. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
35. Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Sao Paulo Med J* 2001;119(3):122-7.
36. Dandona P. The link between insulin resistance syndrome and inflammatory markers. *Endocr Pract* 2003;9(Suppl.2):53-7.
37. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164(10):1066-76.
38. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000;101(9):975-80.
39. Kronmal RA, Barzilay JI, Tracy RP, Savage PJ, Orchard TJ, Burke GL. The relationship of fasting serum radioimmune insulin levels to incident coronary heart disease in an insulin-treated diabetic cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2852-8.
40. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334(15):952-7.
41. Malmberg K, for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Br Med J* 1997;314:1512-1515.
42. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2422-9.
43. DeFronzo RA. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(Suppl.11):S1-16.
44. Frohlich ED. The sixth report of the Joint National Committee: an appropriate celebration of the 25th anniversary of the National High Blood Pressure Education Program. *Hypertension* 1997;30(6):1305-6.
45. Irigoyen M, Lacchini S, De Angelis K, Michelini L. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? *Revista da SOCESP* 2003;1:20-45.
46. Rocchini AP, Moorehead C, DeRemer S, Goodfriend TL, Ball DL. Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II. *Hypertension* 1990;15(6 Pt.2):861-6.
47. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976;58(1):83-90.
48. Mather K, Anderson, TJ, Verma, S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res* 2001;38(5):415-422.
49. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(8):2433-41.

50. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
51. Giacomelli F, Wiener J. Primary myocardial disease in the diabetic mouse. An ultrastructural study. *Lab Invest* 1979;40(4):460-73.
52. Ganguly PK, Pierce GN, Dhalla KS, Dhalla NS. Defective sarcoplasmic reticular calcium transport in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1983;244(6):E528-35.
53. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107(3):448-54.
54. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(1):49-57.
55. Factor SM, Minase T, Cho S, Dominitz R, Sonnenblick EH. Microvascular spasm in the cardiomyopathic Syrian hamster: a preventable cause of focal myocardial necrosis. *Circulation* 1982;66(2):342-54.
56. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998;98(10):961-8.
57. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, Minobe WA, Larrabee P, Ferguson D, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* 2002;346(18):1357-65.