

PREVENÇÃO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR NO DIABETES MELLITUS

Vera Lúcia Portal*
Juliano Castilho**
Iseu Gus***

*Profª Programa Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia do RS.

** Cardiologista do Instituto de Cardiologia do RGS

*** Doutor em Cardiologia pela Fundação Universitária de Cardiologia do RGS. Chefe do Serviço de Epidemiologia do Instituto de Cardiologia do RGS.

Serviço de Epidemiologia do Instituto de Cardiologia do RGS
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL
Unidade de Pesquisa – Dra Vera Lúcia Portal
Av. Princesa Isabel, 370 - Santana - Porto Alegre CEP 90.620-000
Phone/Fax.: 51-3230.3600 Ramal 3877 / 3927
e-mail:pesquisa@cardiologia.org.br

Introdução

Diabetes Tipo 2 e Doença Cardiovascular Aterosclerótica (DCVA) estão intimamente relacionadas. A DCVA é uma complicação maior no diabetes tipo 2 e o diabetes é um fator de risco para DCVA. Além disso, aterosclerose e diabetes tipo 2 apresentam semelhantes antecedentes genéticos e fatores ligados ao meio, o que corresponde à hipótese conhecida como “solo comum”¹.

A incidência e prevalência de diabetes têm aumentado no mundo todo. Nos Estados Unidos, a prevalência atual é de 4%, com uma projeção de, em 2050, chegar a 7,2%, o que corresponde a um aumento de 165%². A prevalência de obesidade no Brasil aumentou de 2,4% (1973-74) para 6,9% (1996) entre homens, e de 7% (1973-74) para 12,5% entre as mulheres³. No RGS, estudo realizado pelo Serviço de Epidemiologia do Instituto de Cardiologia, em parceria com a Secretaria da Saúde, nos anos de 1999-2000, demonstrou prevalência de 7% de diabetes⁴.

O tipo de Doença Cardiovascular (DCV) presente no diabético é, normalmente, mais severo e os custos maiores do que no paciente sem esta patologia⁵. Quase 75% da população com diabetes tipo 2 morrerão de DCV. Dados recentes do National Health and Nutrition Examination Study (NHANES) mostraram que a mortalidade por doença cardíaca diminuiu 36,4% em homens não diabéticos quando comparada com 13,1% em homens com diabetes ($p < 0,001$). Em mulheres diabéticas houve aumento de 23% na mortalidade por doença cardíaca, e declínio de 27% em mulheres não diabéticas ($p < 0,001$), mostrando que a redução na mortalidade cardiovascular e melhora no tratamento, visto na população geral, não é observada nos diabéticos, em especial nos do sexo feminino⁶. Na grande maioria dos indivíduos, o diabetes tipo 2 pode ser considerado um risco equivalente de doença arterial coronariana (DAC) porque pode conferir risco de evento cardiovascular, ao longo da vida, comparável ao de uma pessoa sem diabetes, mas com infarto do miocárdio prévio⁷. Em adição, indivíduos com diabetes tipo 2 têm maior chance de experimentar isquemia miocárdica silenciosa e pior evolução após síndrome coronariana aguda, incluindo índices

mais altos de mortalidade, e mais baixos de sucesso na revascularização miocárdica do que naqueles sem diabetes⁸. O diabetes tipo 2, que é a forma mais prevalente de diabetes, é com frequência associado com Síndrome Metabólica (SM). A combinação de resistência à insulina e a secreção deficiente de insulina pelas células beta pancreáticas resulta no diabetes tipo 2⁶.

A síndrome metabólica é uma constelação de fatores de risco de origem metabólica que é acompanhada de risco aumentado para DCV e diabetes tipo 2. Estes fatores de risco são a dislipidemia aterogênica, pressão sanguínea elevada, glicose plasmática elevada, estado pró-trombótico e estado pró-inflamatório⁹.

A prevenção da doença cardiovascular nos pacientes com diabetes ou SM está vinculada ao conhecimento dos principais fatores de risco para ambas e no manejo dos mesmos.

Fatores de Risco presentes na SM: Conexão entre DCV e Diabetes

A patogênese da SM é multifatorial. Os dois maiores fatores de risco para síndrome metabólica são obesidade e resistência à insulina. A associação de risco com obesidade é melhor identificada pelo aumento da circunferência abdominal. A resistência à insulina pode estar relacionada à obesidade, mas pode ter componente genético associado. Vários fatores exacerbam a síndrome: sedentarismo, idade avançada, disfunção endócrina e aberrações genéticas que afetam fatores de risco individuais. No entanto, a prevalência aumentada de síndrome metabólica no mundo está mais ligada de modo mais amplo à obesidade e sedentarismo⁹.

Dislipidemia Aterogênica

É estimado que 70-97% dos pacientes com diabetes tipo 2 se apresentem com alterações no perfil lipídico¹⁰. A concentração de LDL nestes não costuma ser diferente de modo significativo daquela de indivíduos não diabéticos. Muitos destes pacientes têm níveis elevados de não-HDL (LDL + VLDL) e alta suscetibilidade para oxidação e glicação, o que aumenta sua

aterogenicidade. Além disso, indivíduos com diabetes tendem a ter triglicerídeos e ácidos graxos livres elevados e níveis baixos de HDL-C¹¹. Vários investigadores têm proposto que a redução dos níveis de HDL-C, observados nos estados resistentes à insulina, é consequência da hipertrigliceridemia de jejum e pós-prandial que ocorre comumente nesta situação^{12,13}. Estudo realizado no Instituto de Cardiologia do RGS, por nosso grupo, que avaliou a resposta lipêmica pós-prandial em indivíduos com diferentes graus de intolerância à glicose, mostrou que os diabéticos levaram mais tempo do que os normais e intolerantes à glicose para a redução dos níveis de triglicerídeos. Esta resposta pós-prandial alterada têm sido relacionada à aterogênese pelo fato de que as lipoproteínas ricas em triglicerídeos permanecem por maior tempo expostas à oxidação e a outras modificações indesejáveis¹⁴.

Hiperglicemia

Níveis sanguíneos de glicose de jejum iguais ou maiores do que 100 mg/dL indicam estado de pré-diabetes ou de diabetes. O aparecimento da hiperglicemia em pacientes com SM parece acelerar um processo aterogênico em desenvolvimento. Tendo em vista a história natural do diabetes, é importante considerar que estes indivíduos mantêm um estado metabólico pré-diabético por muitos anos, mesmo apresentando glicemias normais ou intolerância à glicose¹⁵. Em pacientes com diabetes tipo 2, que apresentam infarto agudo do miocárdio, a glicose sanguínea, na admissão hospitalar, é fator prognóstico independente para mortalidade, assim como idade, insuficiência cardíaca prévia e duração do diabetes (UK Prospective Diabetes Study)¹⁶. Estudo de coorte realizado no Instituto de Cardiologia do RGS, pelo nosso grupo, e que incluiu 200 pacientes com SCA, mostrou que 42% apresentaram glicemia acima de 110 mg/dl na admissão e somente 19% tinham diagnóstico prévio de diabetes. Dos pacientes com hiperglicemia, 86% tiveram infarto do miocárdio como manifestação de SCA. A média da glicemia encontrada para eventos cardíacos intra-hospitalares foi de 157 mg/dl, e, para eventos pós-hospitalares, foi de 143 mg/dl. A hiperglicemia associou-se de maneira significativa com eventos intra-hospitalares (0,01) e com mortalidade pós-hospitalar ($p=0,002$). Entre os óbitos ocorridos na fase hospitalar, 70% dos pacientes tinham glicose aumentada¹⁷.

Estado Pró-trombótico

Envolve anomalias nos fatores pró-coagulantes, tais como fator VII e fibrinogênio e anti-fibrinolíticos como aumento do inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), aberrações plaquetárias e disfunção endotelial. As plaquetas são maiores e com maior número de receptores da glicoproteína Ib e IIb/IIIa e tendem a agregar mais facilmente. Estas alterações podem estar relacionadas à ativação da proteína quinase C, redução do óxido nítrico, aumento dos radicais de oxigênio e metabolismo anormal do cálcio. Além disso, as concentrações plasmáticas de fibrinogênio, fator VII e fator Von Willebrand são elevadas nos diabéticos e a atividade trombótica está aumentada^{9,18,19}.

Estado Pró-inflamatório

Na SM e diabetes ocorre produção aumentada de

moléculas de adesão e aumento na sinalização inflamatória; monócitos e linfócitos T ligam-se de modo mais fácil à parede da célula endotelial, iniciando a formação do ateroma. Desta forma, as placas ateroscleróticas de pacientes diabéticos exibem composição pró ou hiperinflamatória²⁰. A Proteína C Reativa age como quimioatratante para monócitos, estando envolvida na migração e adesão dos mesmos, além de interagir com moléculas de LDL, ativar o sistema de complemento e participar da formação das células espumosas, indução da expressão das moléculas de adesão pelas células endoteliais e supressão da produção de óxido nítrico endotelial²¹.

O estado metabólico anormal que acompanha o diabetes e a SM causa disfunção arterial. Os fatores acima tornam as artérias suscetíveis à aterosclerose por alterar a função de tipos celulares, como células endoteliais e células musculares lisas e a desarranjo vascular próprio desta doença¹⁸.

Disfunção Endotelial

O endotélio tem papel importante na biologia vascular. Além de funcionar como barreira entre o sangue e o tecido, é muito ativo do ponto de vista metabólico, regula o fluxo sanguíneo, libera numerosas substâncias e células por meio de uma única camada²². Tem sido descrito que, em diabéticos, o comprometimento do relaxamento endotelial mediado pelo óxido nítrico ocorre antes do desenvolvimento da aterosclerose, com produção reduzida de prostaciclina e aumentada de endotelina-1. Hiperglicemia inibe a ativação da enzima óxido nítrico sintase e aumenta o estresse oxidativo por gerar radicais livres. Glicemia elevada e produtos finais da glicação avançada têm mostrado comprometer o relaxamento endotelial. Estes fatores resultam em diminuição da produção de óxido nítrico e da capacidade regenerativa endotelial¹⁹.

Disfunção de Células Musculares Lisas Vasculares (CMLV)

O diabetes estimula a atividade aterogênica das CMLV. A hiperglicemia ativa a proteína quinase C, o receptor de produtos finais da glicação avançada e o fator nuclear κ B nas CMLV, assim como nas células endoteliais. A ativação destes sistemas aumenta a produção de radicais livres de oxigênio, contribuindo para o desencadeamento da cascata de oxidação. As CMLV são fundamentais no desenvolvimento da aterosclerose. Uma vez que a estria gordurosa rica em macrófagos se forma, as CMLV que estão na camada média migram para a lesão intimal nascente, replicam-se e dão suporte a uma matrix extracelular complexa, passo importante na progressão da placa aterosclerótica avançada. Lesões ateroscleróticas avançadas em diabéticos têm menos CMLV quando comparadas a controles. Modificações lipídicas hiperglicêmicas do LDL podem, em parte, regular a migração aumentada e a apoptose das CMLV nas lesões ateroscleróticas. LDL que vai para glicação não enzimática induz migração de CMLV, *in vitro*, enquanto a LDL glicada e oxidada pode induzir apoptose das mesmas. Desta forma, o diabetes altera a função das células musculares lisas, promovendo formação da lesão aterosclerótica, instabilidade da placa e eventos clínicos¹⁸.

A figura 1 mostra a associação de diabetes e Aterogênese. Alterações metabólicas que surgem em associação com diabetes, tais como hiperglicemia, resistência à insulina e

liberação aumentada de ácidos graxos, geram uma cascata de alterações mediadas pelo endotélio, as quais potencializam vasoconstrição, inflamação e trombose¹⁸⁻²⁰.

Triagem de Doença Cardiovascular no Diabetes

Pacientes com diabetes com frequência apresentam DAC avançada no momento do diagnóstico. Isquemia silenciosa está presente em 10-20% dos diabéticos, se comparada a 1-4% na população geral^{6,23}. O prognóstico, após o desenvolvimento de DCV no diabetes, incluindo sobrevida, é pior do que nos pacientes não diabéticos. Pacientes diabéticos, após seu primeiro infarto do miocárdio, têm 50% de mortalidade dentro de 1 ano e metade daqueles que morrem o fazem antes de chegar ao hospital (morte súbita)²⁴. Modificação intensiva dos fatores de risco melhora o prognóstico de pacientes com diabetes e DCV. Gaede P, et al avaliaram, no estudo Steno-2, o papel da intervenção multifatorial, em pacientes diabéticos, na redução de risco cardiovascular e microvascular. Oitenta pacientes foram seguidos por 8 anos e tratados com modificação comportamental e tratamento farmacológico para atingir glicemia, controle da pressão arterial, perfil lipídico adequados e melhora da microalbuminúria. Houve redução de risco de DCV e microvascular de 50%²⁵. Isto mostra a importância da identificação precoce da DCV em diabéticos. No entanto, não é custo efetivo investigar todos os pacientes com diabetes para DCV. É necessário identificar pacientes de alto risco para DAC silenciosa, para serem considerados para triagem⁶. (Tabela 1).

A Associação Americana de Diabetes recomenda investigação, nos indivíduos com os fatores acima e naqueles com sintomas cardíacos típicos ou atípicos, eletrocardiograma de repouso sugestivo de isquemia ou infarto e tabagismo⁸. Vanzeto G, et al avaliaram pacientes com DM 2 de alto risco com cintilografia com Tálío, com o objetivo de prever eventos cardíacos. Pacientes com microalbuminúria, inabilidade para o esforço (>5 METS) e com mais do que 2 segmentos anormais na perfusão miocárdica tiveram alta incidência de eventos cardíacos maiores²⁶. No entanto, hoje, não existe evidência científica definida mostrando que investigar antecipadamente pacientes diabéticos para DAC pode resultar na prevenção de futuros eventos cardíacos. É necessário julgamento clínico cuidadoso, pesando os fatores de risco para DAC em diabéticos assintomáticos, para selecionar testes diagnósticos específicos para triagem⁶.

Intervenção nos Fatores de Risco

Na última década, a percepção do diabetes evoluiu do foco de glicose e insulina desregulada para desordem metabólica global caracterizada por dislipidemia, hipertensão e hipercoagulabilidade em adição à hiperglicemia e hiperinsulinemia. Cada uma destas anormalidades tem papel importante no desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular¹⁸. (Figura 2)

A prevenção de DCV no paciente diabético tem como alvo primário de intervenção o tratamento da obesidade e a modificação da distribuição da gordura corporal. Como medida de primeira linha, está redução do peso corporal reforçada pelo aumento da atividade física. Perda de peso diminui colesterol e triglicerídeos e aumenta HDL-C, reduz os níveis de pressão arterial e de glicose e reduz a resistência à insulina. Dados recentes mostram que redução do peso pode

diminuir os níveis de PCR e do PAI-1. É consenso da maioria dos especialistas no assunto que as modificações no estilo de vida devem ser prioridade²⁷. Vários estudos prospectivos têm sugerido que o hábito de fumar, fator de risco maior para doença cardiovascular, aumenta o risco de diabetes tipo 2. Estudo prospectivo de 7735 homens, entre 40 e 59 anos de idade, avaliou o impacto da cessação do fumo no risco de diabetes. O benefício de parar de fumar foi aparente 5 anos após, e o risco se igualou aos que não fumavam há mais de 20 anos²⁸. A Associação Americana de Diabetes indica melhor controle metabólico, incluindo controle da glicose, da pressão sanguínea e parâmetros da coagulação para reduzir substancialmente o espectro de DCV em pacientes com diabetes²⁹. O UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostrou a importância do tratamento agressivo da dislipidemia, pressão sanguínea alta e hiperglicemia no tratamento do diabetes¹⁶.

Controle da Glicemia

Apesar das evidências fisiopatológicas e de estudos observacionais sugerirem que a hiperglicemia aumenta a taxa de eventos cardiovasculares, o estudo UKPDS não mostrou vantagens do controle glicêmico estrito vs convencional na redução da incidência de infarto ou morte em pacientes com diabetes tipo 2³⁰. Esse resultado foi diferente quando considerados pacientes obesos tratados de maneira intensiva com metformin: observou-se redução de eventos e mortalidade cardiovascular³¹. Recentemente, estudo que deu continuidade ao estudo DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), mostrou redução de risco cardiovascular da ordem de 57% em pacientes com DM do tipo 1 que haviam sido submetidos por, em média, 9 anos de tratamento intensivo da hiperglicemia vs aqueles que haviam recebido tratamento convencional³².

Em situações especiais, o controle intensivo da glicose sanguínea com infusão contínua de insulina, quando comparado com um regime menos intensivo, demonstrou melhorar desfechos cardiovasculares, assim como redução de morte, de falência de múltiplos órgãos, sepsis e insuficiência cardíaca em pacientes criticamente doentes, com ou sem diabetes tipo 2, em situação de tratamento intensivo pós-cirúrgica. Em adição, o estudo Diabetes mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) avaliou os efeitos do controle glicêmico nos pacientes com diabetes tipo 2 admitidos no hospital com infarto do miocárdio. Aqueles que receberam insulina contínua tiveram a mortalidade reduzida em 29%, após 1 ano, quando comparada ao grupo que recebeu cuidados usuais. O benefício foi sustentado após 3 anos de seguimento³³.

Hipertensão

Pacientes hipertensos diabéticos necessitam intervenção no estilo de vida e, se necessário, tratamento medicamentoso para controle dos níveis pressóricos. Vigoroso controle da pressão arterial diminui mais eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos do que em não diabéticos. Além disso, o controle da hipertensão representa a mais importante intervenção, limitando, de maneira mais efetiva, os eventos cardiovasculares, do que um controle glicêmico restrito¹⁸. Ver artigo específico nesta revista.

Dislipidemia Aterogênica

Embora as estatinas sejam conhecidas por reduzir níveis de LDL, elas reduzem todas as lipoproteínas que contêm apolipoproteína B. Estatinas produzem alta redução de risco para futuros eventos cardiovasculares, em diabéticos, como visto em vários ensaios clínicos, como Heart Protection Study, CARDS, Post-CABG, REVERSAL e PROVE-IT. Dados recentes dão suporte para mais agressiva redução de LDL-C, embora ainda faltem dados definitivos. Há necessidade de manejo global dos fatores de risco do indivíduo e indicação de abordagem agressiva para pacientes de alto risco, independente da idade e dos níveis de LDL-C¹¹. Os fibratos apresentam potenciais benefícios na dislipidemia diabética porque aumentam os níveis de HDL-C e reduzem os níveis de triglicerídeos. No estudo VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial), diabéticos tratados com gemfibrozil tiveram o risco de infarto do miocárdio reduzido em 24%, comparados aos não diabéticos. Os fibratos podem ter efeitos antiaterogênicos independente da redução lipídica. Eles podem ser bastante importantes naqueles diabéticos com triglicerídeos persistentemente elevados e HDL-C baixo, mesmo após controle glicêmico. A associação de estatinas com fibratos necessita cautela pelo maior risco de toxicidade. As tiazolidinedionas melhoram anormalidades lipídicas por meio do controle glicêmico, podem reduzir a concentração de LDLs pequenas e densas e aumentar a resistência da LDL à oxidação¹⁸.

Uso de Ácido Acetil Salicílico no Diabetes Mellitus

A agregação plaquetária tem papel maior na progressão da DAC, em pacientes diabéticos. Metanálise recentemente publicada, incluindo 145 ensaios clínicos randomizados, mostrou que a aspirina protegeu contra infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e morte. Na ausência de contra-indicações específicas, o ácido acetil salicílico deve ser indicado, na dose média de 75-325mg/dia, para prevenção secundária de homens e mulheres com DAC, doença vascular periférica e doença cérebro-vascular. Na prevenção primária, aqueles que têm 1 ou mais fatores de risco para DCV ou que têm mais de 30 anos de idade, devem receber esta medicação⁶.

Conclusão

Pacientes com diabetes são de alto risco para o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares, levando a significativa morbidade cardiovascular. Pacientes com diabetes sem história prévia de doença cardiovascular têm tão alto risco de infarto do miocárdio quanto os não diabéticos com doença cardiovascular prévia. Deste modo, os pacientes devem ter controle glicêmico ótimo, dieta adequada e manejo agressivo dos fatores de risco, como controle lipídico, tratamento da hipertensão, redução do peso e cessação do fumo. O uso apropriado de drogas pode reduzir risco de eventos cardiovasculares.

Figura 1- Associação entre Diabetes e Aterogênese

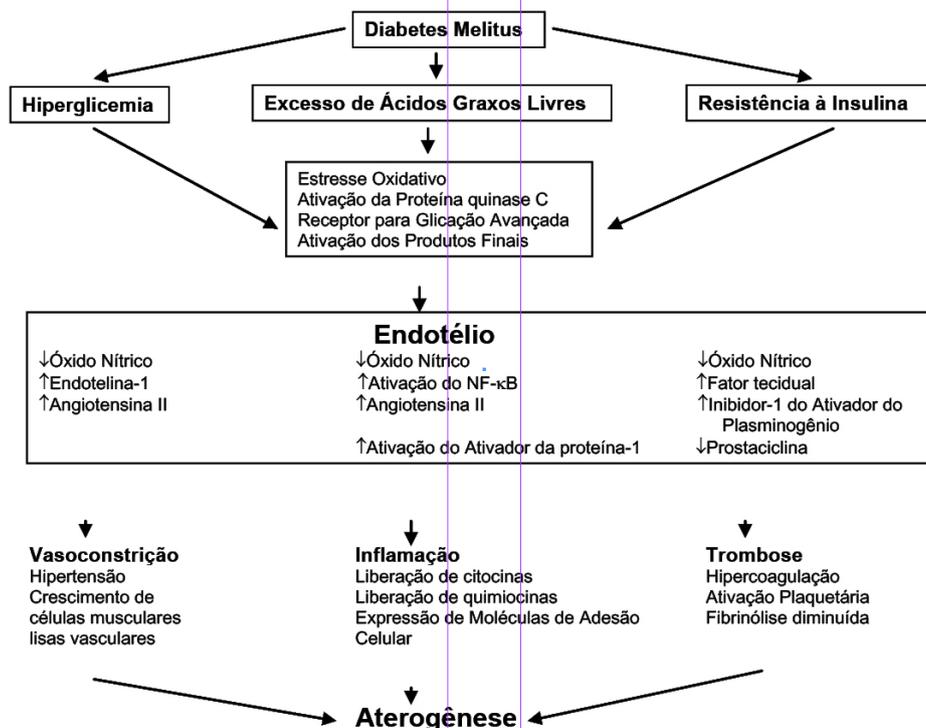
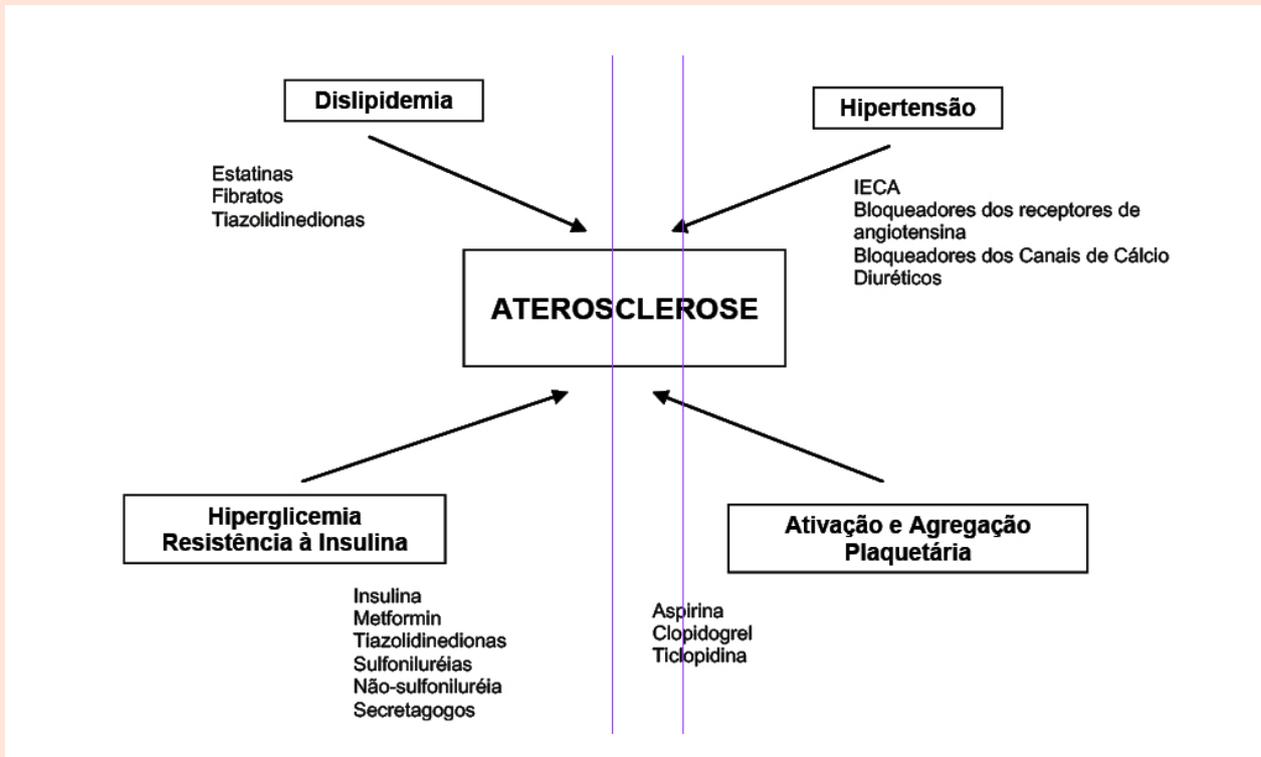


Tabela 1 - Fatores de Risco para DAC silenciosa em Diabéticos e que devem ser considerados para Investigação

Diabetes com duração de mais de 10a	Dislipidemia
Hipertensão	História familiar de DAC
Doença arterial periférica	Presença de nefropatia
Avaliação para iniciar atividade física	Presença de retinopatia
Estratificação de risco pré-operatório	Presença de microalbuminúria
Aumento da relação cintura/quadril: Homem > 1 e mulher >0,8	

Figura 2- Terapia Medicamentosa para Tratamento Antiaterosclerótico



Referências:

1. Leiter LA and Fitchett, D. Optimal care of cardiovascular disease and type 2 diabetes patients: Shared responsibilities between the cardiologist and diabetologist. *Atherosclerosis suppl* 7;37-42:2006.
2. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the US. *Diabetes Care* 2001;24:1936-40.
3. Achutti AC, Ladeia AM, Guimarães AC, Azambuja MIR. Epidemiologia da aterosclerose coronária e cerebrovascular. Programa de Educação Continuada da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2003;2(3):17-27.
4. Gus I, Fischmann A, Medina C. Prevalence of risk factors for coronary artery disease in the Brazilian State of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 2002;78(5):478-90.
5. Nichols GA, Brown JB. The impact of cardiovascular disease on medical care costs in subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:482-6.
6. Raza JA, Movahed A. Current concepts of cardiovascular diseases in diabetes mellitus. *International Journal of Cardiology* 2003;89:123-134.
7. Haffner SM, Letho S, Rönnema T, Pyörälä 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.
8. Leiter LA and Fitchett D. Optimal care of cardiovascular disease and type 2 diabetes patients: Shared responsibilities between the cardiologist and diabetologist. *Atherosclerosis suppl* 7 2006;37-42
9. Grundy, SM. Metabolic Syndrome: Connecting and Reconciling Cardiovascular and Diabetes Worlds. *JACC* 2006;47:1093-100.
10. Fagot-Campagna A, Gary TL, Benjamin SM. Cardiovascular risk in diabetes: a story of missed opportunities. *Diabetes Care* 2001;24:20-15-6.
11. Leiter LA. Diabetic dyslipidaemia: Effective management reduces cardiovascular risk. *Atherosclerosis supplements* 2005;6:37-43.
12. Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes* 1996;45 Suppl 3:S27-30.
13. Rashid S, Uffelman KD, Lewis GF. The mechanism of HDL lowering in hypertriglyceridemic, insulin-resistant states. *J Diabetes Complications* 2002;16(1):24-8.
14. Ugarte MTO, Portal VL, Dias AA, Schaan BD. Metabolic response to oral lipid overload in diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005;69:36-43.
15. 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.
16. Laakso M. Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK Prospective Diabetes Study. *Circulation* 1999;99:461-2.
17. Duarte ER, Pellanda LC, Portal VL. Inflammatory, Lipid, and Metabolic Profile in Acute Ischemic Syndrome: Correlation with Hospital and Posthospital Events. *Arq Bras Cardiol* 2005;84:122-29.
18. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis. *Epidemiology, Pathophysiology, and Management. JAMA* 2002;287:2570-2581.
19. Mak KH, Faxon DP. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J*;2003:1087-1103.
20. Nesto RW. Correlation between Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus: Current Concepts. *Am J Méd* 2004;116(5ª):11S-22S.
21. Fichtischerer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000-1006.
22. Cines DB, Pollack ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527-61.
23. Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *Br Med J* 1990;301:92-5; Raza JA, Movahed A. Current concepts of cardiovascular diseases in diabetes mellitus. *International Journal of Cardiology* 89 (2003)123-134.
24. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
25. Gaede, P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
26. Vanzeto G, Halimi S, Hammoud T et al. Prediction of cardiovascular events in clinically selected high risk NIDDM patients: prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single-photon emission computed tomography. *Diabetes Care* 1999;22:19-26.
27. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, et al. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition.
28. McCulloch DK, Robertson RP. Prediction and Prevention of type 2 diabetes mellitus. *Up-To-Date* 2006; versão 14.3.

29. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 2001;24(suppl. 1):533-43.
30. UK Prospective Diabetes study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998;352:837-53.
31. UK Prospective Diabetes study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 12; 352 (9131):854-65.
32. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *N Engl J Med*. 2005 22;353(25):2643-53. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.
33. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-5.