

A Doença Coronária na Diabetes *Mellitus*. Factores de risco e Epidemiologia [88]

ANTÓNIO VAZ CARNEIRO

Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência
Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2004;23(10):1359-1366

RESUMO

As complicações cardiovasculares dos doentes diabéticos, especialmente tipo 2, podem dividir-se em microvasculares (renais, oftálmicas e neurológicas) e macrovasculares (coronárias, cérebrovasculares e arteriais periféricas).

Os doentes diabéticos (tipo 1 ou 2) encontram-se em risco aumentado de doença cardiovascular, especialmente coronária. O risco está bem determinado em estudos de excelente qualidade, e a eficácia das intervenções nos factores de risco *major* também.

Os principais factores de risco para uma incidência aumentada de doença coronária em doentes com diabetes *mellitus* incluem a hiperlipidémia, hipertensão, tabagismo, microalbuminúria e hiperglicémia. O esquema de tratamento do diabético tipo 2 deverá portanto incluir sempre – se não houver qualquer contra-indicação individual – a manutenção do peso ideal, uma dieta racional, exercício físico, cessação tabágica e, especialmente, intervenções farmacológicas com antiagregantes (principalmente aspirina e clopidogrel) e/ou anticoagulantes (varfarina), inibidores do enzima de conversão, antagonista dos receptores da angiotensina II, beta-bloqueantes e antidiabéticos (principalmente estatinas), para além dos antidiabéticos orais (ou insulina).

Neste artigo apresenta-se e discute-se o resultado da diminuição do risco cardiovascular nestes doentes, que se deverá traduzir por uma diminuição muito marcada da incidência de doença coronária, cerebrovascular e periférica, melhorando deste modo globalmente o seu prognóstico.

Palavras-Chave

Diabetes *mellitus* tipo 1 e 2; Factores de risco para doença cardiovascular; Prevenção primária e secundária da doença

ABSTRACT

Coronary heart disease in diabetes mellitus: risk factors and epidemiology

Cardiovascular complications in diabetic patients, especially type 2, can be classified as microvascular (renal, ophthalmologic and neurologic) and macrovascular (coronary, cerebrovascular and peripheral vascular). Type 1 and 2 diabetic patients have increased cardiovascular risk, especially for coronary artery disease. This has been well established through high-quality studies, as have interventions to ameliorate the major risk factors. The main risk factors for increased incidence of coronary artery disease in diabetic patients include hyperlipidemia, hypertension, smoking, microalbuminuria and hyperglycemia. The therapeutic approach to the type 2 diabetic patient should include – if there is no individual contraindication – diet control, physical exercise, smoking cessation and, particularly, pharmacologic interventions with antiplatelets (mainly aspirin and clopidogrel) and/or anticoagulants (warfarin), angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, beta-blockers and anti-dyslipidemics (mainly statins), as well as oral antidiabetics (or insulin).

In this paper we present and discuss the results of lowering cardiovascular risk in these patients, which should lead to a marked decrease in the incidence of coronary artery, cerebrovascular and peripheral vascular disease, with consequent improvement in prognosis.

Key words

Type 1 and 2 diabetes mellitus; Cardiovascular risk factors; Primary and secondary prevention of coronary heart

INTRODUÇÃO

As complicações cardiovasculares dos doentes diabéticos, especialmente tipo 2, podem dividir-se em microvasculares (renais, oftálmicas e neurológicas) e macrovasculares (coronárias, cérebrovasculares e arteriais periféricas)⁽¹⁾.

A doença coronária constitui uma causa *major* de mortalidade em diabéticos, expressa – entre outros – pelos seguintes factos objectivos:

- quando comparados com doentes não-diabéticos, os diabéticos apresentam uma incidência superior de doença coronária – DC (55%), um quadro isquémico mais grave e uma taxa superior de isquemia silenciosa⁽²⁾;
- estudos epidemiológicos confirmam que a presença de diabetes duplica a taxa de mortalidade, mesmo após ajustes para outros factores de risco CV, quer na DM 1 quer na 2⁽³⁾;
- a extensão e a gravidade da doença coronária em diabéticos é superior aos não diabéticos, com taxa superior de doença multivaso⁽⁴⁾;
- o risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) é superior nos diabéticos⁽⁵⁾, sendo que a presença de DM só por si coloca os doentes no grupo de alto risco para DC;
- as complicações pós-EAM são mais frequentes em doentes diabéticos, com taxas superiores de angina e insuficiência cardíaca⁽⁶⁾;
- existe uma relação linear entre a intolerância à glucose e a incidência de eventos cardiovasculares^(7,8).

Este artigo irá apresentar e discutir brevemente os factores de risco de doença coronária na diabetes (especialmente tipo 2), assim como intervenções baseadas na evidência para a respectiva redução e controle.

ARA	Antagonista dos receptores da angiotensina II
DAP	doença arterial periférica
DC	doença coronária
DCV	doença cérebrovascular
DM 1	diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM 2	diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
FRs	factores de risco
HDL	lipoproteínas de alta densidade
IDL	lipoproteínas de densidade intermédia
IECA	inibidor da enzima de conversão
LDL	lipoproteínas de densidade baixa
PTCA	angioplastia coronária percutânea
SM	síndrome metabólico
VLDL	lipoproteínas de densidade muito baixa

INTRODUCTION

Cardiovascular complications in diabetic patients, especially type 2, can be classified as microvascular (renal, ophthalmologic and neurologic) and macrovascular (coronary, cerebrovascular and peripheral vascular)⁽¹⁾.

Coronary artery disease (CAD) is a major cause of death in diabetic patients, as the following figures show:

- Compared to those without the disease, diabetic patients have a higher incidence of CAD (55%), more severe ischemia and a higher rate of silent ischemia⁽²⁾;
- Epidemiologic studies confirm that diabetes doubles mortality rates, even after adjustment for other risk factors, in both type 1 and type 2⁽³⁾;
- The extent and severity of CAD in diabetic patients is higher than in those without the disease, with a higher rate of multivessel disease⁽⁴⁾;
- The risk of acute myocardial infarction (AMI) is higher in diabetic patients⁽⁵⁾, the presence of diabetes alone putting patients in the high-risk group for CAD;
- Post-AMI complications are more common in diabetic patients, who have higher rates of angina and heart failure⁽⁶⁾;
- There is a linear relation between glucose intolerance and the incidence of cardiovascular events^(7,8).

In this paper we present and briefly discuss the risk factors for CAD in diabetes, especially type 2, and evidence-based interventions to reduce and control them.

RISK FACTORS IN DIABETES MELLITUS

Patients with type 2 diabetes suffer from in-

ACE	angiotensin-converting enzyme
AMI	acute myocardial infarction
ARA	angiotensin II receptor antagonist
CAD	coronary artery disease
CVD	cerebrovascular disease
HDL	high density lipoprotein
IDL	intermediate density lipoprotein
LDL	low density lipoprotein
PAD	peripheral artery disease
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty
VLDL	very low density lipoprotein

FACTORES DE RISCO NA DIABETES MELLITUS

Os doentes com DM 2 apresentam resistência à insulina e muitas vezes obesidade, acreditando-se que na base destas alterações se encontra o chamado «síndrome metabólico». Este define-se por 5 parâmetros (*Quadro I*), dos quais 3 devem estar presentes para que o diagnóstico possa ser colocado⁽²⁾.

Quadro I

Definição do síndrome metabólico

- obesidade abdominal (circunferência abdominal >102 cm em homens e > 88 cm em mulheres)
- triglicéridos 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
- colesterol HDL < 40 mg/dL (1 mmol/L) em homens e < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) em mulheres
- pressão arterial 130/85 mmHg
- glicémia em jejum 100 mg/dL (5.6 mmol/L)

Idealmente, dever-se-ia documentar a hiperinsulinémia nestes doentes com medições da concentração de insulina em jejum, mas a técnica é difícil e não é recomendada por rotina.

Os principais factores de risco para uma incidência aumentada de DC em doentes com DM incluem a hiperlipidémia, a hipertensão, o tabagismo, a microalbuminúria e a hiperglicémia. Estes FRs – que serão discutidos de seguida – contribuem isoladamente para a DC, possuindo um efeito aditivo, quando presentes em conjunto⁽²⁾.

Hiperlipidémia

O perfil lipídico é relativamente semelhante na DM 1 – perfil normal nos doentes controlados, hipertrigliceridémia, aumento das LDL e diminuição das HDL em doentes não-controlados⁽⁹⁾ – e na DM 2 - hipertrigliceridémia, aumento das LDL e lipoproteínas (a) com diminuição das HDL.

Com o mesmo nível absoluto de lípidos no sangue, os doentes diabéticos apresentam uma taxa superior de DC, do que os não diabéticos, existindo uma correlação entre o colesterol não-HDL (LDL, lipoproteína (a), IDL e VLDL) e a incidência de DC em ambos os sexos⁽¹⁰⁾.

Diversos ensaios de tratamento de hiperlipidémia com estatinas demonstraram diminuição marcada de DC em doentes diabéticos, mesmo nos assintomáticos⁽¹¹⁻¹⁵⁾. A dislipidémia constitui deste modo um factor de risco *major* nos diabéticos.

ulin resistance and very often obesity. It is thought that the so-called «metabolic syndrome» is behind these alterations. This syndrome is defined by five parameters (*Table I*), of which three must be present for the diagnosis to be made⁽²⁾.

Table I

Definition of metabolic syndrome

- abdominal obesity (abdominal circumference >102 cm in men and >88 cm in women)
- triglycerides 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
- HDL cholesterol <40 mg/dL (1 mmol/L) in men and <50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women
- blood pressure 130/85 mmHg
- fasting glycemia 100 mg/dL (5.6 mmol/L)

Ideally, hyperinsulinemia should be documented in these patients by measuring fasting insulin levels, but the technique is difficult and is not routinely performed.

The main risk factors for increased incidence of CAD in diabetic patients include hyperlipidemia, hypertension, smoking, microalbuminuria and hyperglycemia. These risk factors, which will be discussed below, contribute in isolation to risk for CAD, and have an additive effect when present together⁽²⁾.

Hyperlipidemia

The lipid profile of type 1 diabetes patients (normal in controlled patients, hypertriglyceridemia, increased LDL and reduced HDL in uncontrolled patients) is similar to type 2 (hypertriglyceridemia, increased LDL and lipoprotein(a), and reduced HDL).

With the same absolute levels of blood lipids, diabetic patients present a higher rate of CAD than non-diabetic patients; there is a correlation between non-HDL cholesterol (LDL, lipoprotein(a), IDL and VLDL) and incidence of CAD in both sexes⁽¹⁰⁾.

Various trials of treatment of hyperlipidemia with statins have shown a marked reduction in CAD in diabetic patients, even asymptomatic ones⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Dyslipidemia is thus a major risk factor in diabetes.

Hypertension

Hypertension is very common in diabetic patients, especially type 2, in whom around 40% have hypertension at diagnosis⁽¹⁶⁾ and most are obese. The main evidence for its importance

Hipertensão

A hipertensão arterial é muito prevalente nos doentes diabéticos, especialmente na DM 2, em que cerca de 40% têm hipertensão no momento do diagnóstico⁽¹⁶⁾ e a maioria são obesos. A evidência mais importante sobre a importância vem do estudo UKPDS 36, que demonstrou que o tratamento da hipertensão arterial em doentes diabéticos tipo 2 – neste caso com atenolol – diminuiu consideravelmente as complicações vasculares (especialmente as macrovasculares, incluindo o EAM), um efeito superior ao obtido pelo controle glicémico⁽¹⁷⁾.

A situação dos doentes com DM 1 é um pouco diferente, já que estes doentes são habitualmente normotensos, excepto quando se instala insuficiência renal que é nessa altura acompanhada de aumento da pressão arterial⁽¹⁸⁾. A incidência de hipertensão nestes doentes é de 5% aos 10 anos, 33% aos 20 anos e 70% aos 40 anos. Quinze a vinte e cinco por cento dos doentes apresentando microalbuminúria e 75-80% dos que têm nefropatia diabética têm também hipertensão arterial⁽¹⁸⁾.

O tratamento da hipertensão dos diabéticos constitui uma medida preventiva absolutamente crucial, sendo que o nível-alvo de pressão arterial deverá ser consideravelmente mais baixo do que o dos doentes não diabéticos⁽¹⁹⁾.

Tabagismo

O tabagismo, por si só, constitui um factor de risco muito importante – e independente – para as complicações quer micro (neuropatia, retinopatia) quer macrovasculares (DC e AVC) nos doentes diabéticos, especialmente em mulheres⁽²⁰⁾ e a cessação tabágica tem um impacto muito superior nos doentes diabéticos do que nos não-diabéticos⁽²¹⁾.

Os diabéticos fumadores têm risco aumentado de microalbuminúria, de insuficiência renal terminal, apresentando um perfil lipídico desfavorável e um aumento de mortalidade⁽²²⁾.

Pelas razões apontadas, a cessação tabágica deve fazer sempre parte do esquema terapêutico de qualquer doente diabético (tipo 1 ou 2).

Microalbuminúria

A microalbuminúria constitui um factor de risco cardiovascular independente, quer nos doentes diabéticos, quer nos não diabéticos. Nos doentes diabéticos, constitui habitualmente a manifestação mais precoce de nefropatia diabética.

comes from the UKPDS 36 study, which demonstrated that treating hypertension in type 2 diabetic patients – in this case with atenolol – considerably reduced vascular complications, especially macrovascular complications including AMI, and that this effect was greater than that obtained by controlling glycemia⁽¹⁷⁾.

For type 1 patients the situation is slightly different, since they are usually normotensive, except when they have renal failure, which is accompanied by a rise in blood pressure⁽¹⁸⁾. The incidence of hypertension in type 1 patients is 5% at age 10, 33% at age 20 and 70% at age 40. Fifteen to twenty-five percent of patients with microalbuminuria and 75-80% of those with diabetic nephropathy also have hypertension⁽¹⁸⁾.

Treatment of hypertension is an essential preventive measure in diabetic patients, with the target blood pressure level set considerably lower than in non-diabetic patients⁽¹⁹⁾.

Smoking

Smoking is in itself an important independent risk factor for complications, both microvascular (neuropathy and retinopathy) and macrovascular (CAD and stroke), in diabetic patients, especially women⁽²⁰⁾, and smoking cessation has a much greater impact in diabetic patients than in those who do not have the disease⁽²¹⁾.

Diabetic patients who smoke have increased risk for microalbuminuria, end-stage renal failure, unfavorable lipid profile and increased mortality⁽²²⁾.

For these reasons, smoking cessation should always be part of the therapeutic plan for any diabetic patient (type 1 or 2).

Microalbuminuria

Microalbuminuria is an independent cardiovascular risk factor in patients with and without diabetes. In diabetic patients, it is usually the earliest manifestation of diabetic nephropathy.

Microalbuminuria is an indicator of poor prognosis: in the HOPE⁽²³⁾, LIFE⁽²⁴⁾ and UKPDS⁽²⁵⁾ studies its presence increased the risk for AMI, stroke and cardiovascular mortality in all patients.

Treatment of microalbuminuria with glycaemic control and therapy with ACEI and/n ARA is essential to improving the prognosis of these patients.

Hyperglycemia

Controlling glycemia is the basis of treating

A microalbuminúria é um marcador de mau prognóstico: nos estudos HOPE⁽²³⁾, LIFE⁽²⁴⁾ e UKPDS⁽²⁵⁾ a sua presença aumentou o risco de EAM, AVC e mortalidade cardiovascular em todos os doentes.

O tratamento da microalbuminúria com controlo glicémico e administração de IECAs e/ou ARAs é essencial para melhorar o prognóstico destes doentes.

Hiperglicémia

O controlo da glicémia constitui a base do tratamento da diabetes, já que a hiperglicémia está relacionada com a patogénese da DCV, quer em diabéticos tipo 1⁽²⁶⁾ quer tipo 2⁽²⁷⁾.

A correcção da hiperglicémia é especialmente importante para a prevenção das complicações microvasculares na diabetes, já que as macrovasculares são menos sensíveis ao controlo glicémico.

REDUÇÃO DO RISCO CORONÁRIO NA DIABETES MELLITUS

Devido ao facto da doença cardiovascular ser multifactorial, qualquer abordagem do controlo dos factores de risco deverá ter em conta a contribuição individual de cada um para a incidência da doença coronária, cerebrovascular ou periférica. Em Portugal, a situação é sobreponível ao resto do mundo e está bem definida^(28, 29).

O objectivo é a diminuição do risco CV e existe abundante evidência que intervenções focalizadas são eficazes neste contexto. As modalidades são variadas e incluem a manutenção do peso ideal, dieta racional, exercício físico e, especialmente, intervenções farmacológicas^(30, 31).

A prevenção pode ser primária ou secundária, conforme se destine a diminuir a ocorrência de doença, removendo as suas causas, ou na detecção precoce da doença quando ainda é assintomática, tendo em vista melhorar o seu prognóstico ou reduzir a sua prevalência⁽³²⁾. Um muito importante conceito prático foi adiantado no *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults*⁽²⁾, definindo a prevenção sempre como secundária nos doentes diabéticos. Esta recomendação é baseada no risco CV aumentado em doentes diabéticos (especialmente tipo 2 – que apresentam frequentemente, como já se disse, o chamado síndrome metabólico), com um risco de EAM e de morte co-

diabetes, since hyperglycemia is linked to the pathogenesis of CVD in both type 1⁽²⁶⁾ and type 2⁽²⁷⁾ patients.

Correction of hyperglycemia is particularly important in the prevention of microvascular complications in diabetes, since macrovascular complications are less susceptible to glycemia control.

REDUCING CORONARY RISK IN DIABETES

As cardiovascular disease is multifactorial, any attempt to control the risk factors must take into consideration the individual contribution of each factor to the incidence of coronary, cerebrovascular and peripheral disease. The situation in Portugal is similar to the rest of the world and has been thoroughly described^(28, 29).

There is abundant evidence that focused interventions are effective in reducing cardiovascular risk. There are various ways to do this, including weight control, diet control, physical exercise, and, most importantly, pharmacologic intervention^(30, 31).

Prevention can be primary or secondary, depending on whether it is designed to reduce the occurrence of disease by removing its causes or to detect disease early, while it is still asymptomatic, with the aim of improving prognosis or reducing prevalence⁽³²⁾. An important practical concept was put forward in the *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults*⁽²⁾, which stated that prevention in diabetic patients is always secondary. This recommendation is based on the increased cardiovascular risk in diabetic patients (especially type 2, who often have metabolic syndrome, as stated above), with the same risk for AMI and coronary death as non-diabetic patients post-AMI⁽³³⁾.

The general approach to type 2 diabetic patients, in terms of reducing cardiovascular risk, involves diet control, regular exercise, weight control and the use of various drugs, including antiplatelets (mainly aspirin and clopidogrel), anticoagulants (warfarin), ACE inhibitors, ARAs, beta-blockers and anti-dyslipidemics (mainly statins)⁽³⁴⁾.

One of the best studies on controlling risk factors was the Steno-2 trial⁽³⁵⁾, a randomized, prospective, controlled, double-blind trial con-

ronária igual aos doentes não-diabéticos pós-EAM⁽³³⁾.

A abordagem global do diabético tipo 2 em termos da redução do risco cardiovascular implica dieta cuidadosa, exercício físico regular, manutenção do peso ideal e a utilização de diversos agentes farmacológicos, incluindo antiagregantes (principalmente aspirina e clopidogrel), anticoagulantes (varfarina), IECAs, ARAs, beta-bloqueantes e antilipidémicos (principalmente estatinas)⁽³⁴⁾.

Um dos melhores estudos sobre a redução de factores de risco até agora publicado foi o ensaio *Steno-2*⁽³⁵⁾, um ensaio aleatorizado, prospectivo e controlado, duplamente cego, realizado num centro dinamarquês, com *follow-up* de 7,8 anos. Neste estudo, 160 doentes com DM 2 e microalbuminúria e idade média de 55 anos, foram igualmente divididos para intervenção convencional (n=80), baseada numa norma de orientação clínica nacional e intervenção intensiva (n=80) com alteração dos comportamentos (dieta, exercício e tabagismo), juntamente com administração de fármacos para a hiperglicémia, hipertensão, dislipidémia, microalbuminúria e prevenção da DC com aspirina. Os resultados indicaram uma redução do risco absoluto (RRA) de 20% (44% vs. 24%) do resultado primário – um resultado composto de morte cardíaca + EAM não-fatal + cirurgia de bypass coronário + PTCA + AVC não-fatal + amputação por isquemia periférica + ou cirurgia vascular periférica – com redução do risco relativo de 46% e um número necessário tratar de apenas 5. Os doentes que receberam o tratamento intensivo apresentaram também uma menor taxa de progressão da nefropatia, retinopatia e neuropatia autonómica diabéticas. O *Quadro II* compara dados do artigo correspondentes aos dois regimes de tratamento.

Baseado no estudo *Steno-2* (e outros) é mandatária a intervenção moduladora dos factores de risco nos doentes diabéticos tipo 2, acima de tudo com o tratamento da dislipidémia, HTA e tabagismo – como os principais – e a hiperglicémia, como o menos importante⁽²⁷⁾. Os níveis ideais para objectivos de tratamento estão no *Quadro II*.

CONCLUSÕES

Os doentes diabéticos (tipo 1 ou 2) encontram-se em risco aumentado de doença cardiovascular, especialmente coronária. O risco está

ducto em a Danish center, with a follow-up of 7.8 years. In this trial, 160 patients with type 2 diabetes and microalbuminuria and a mean age of 55 years were divided equally between a conventional intervention group (n=80), with treatment based on national clinical guidelines, and intensive intervention (n=80), which included behavior modification (diet, exercise and smoking) together with drugs to control hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia, microalbuminuria, and aspirin to prevent cardiovascular disease. The results indicated an absolute risk reduction of 20% (44% vs. 24%) in the primary outcome (a composite endpoint of cardiac death + non-fatal AMI + coronary bypass surgery + PTCA + non-fatal stroke + amputation due to peripheral ischemia + peripheral vascular surgery), with relative risk reduction of 46% and number needed to treat of only 5. The patients who received the intensive treatment also had a lower rate of progression of diabetic nephropathy, retinopathy and autonomic neuropathy. *Table II* presents the two treatment regimes from the study.

On the basis of the *Steno-2* and other trials, it is considered mandatory to intervene in order to modify risk factors in type 2 diabetic patients, particularly to treat dyslipidemia, hypertension and smoking, and to a lesser extent hyperglycemia⁽²⁷⁾. The ideal levels for the treatment goals are shown in *Table II*.

CONCLUSIONS

Type 1 and 2 diabetic patients have increased cardiovascular risk, especially for coronary artery disease. This has been well established through high-quality studies, as have interventions to ameliorate the major risk factors.

The therapeutic approach to the type 2 diabetic patient should include – if there is no individual contraindication – weight control, diet control, physical exercise, smoking cessation and, particularly, the pharmacologic interventions described above, as well as oral antidiabetics (or insulin).

The results of lowering cardiovascular risk in these patients should lead to a marked decrease in the incidence of coronary artery, cerebrovascular and peripheral vascular disease, with consequent improvement in prognosis.

Quadro II

Ensaio Steno-2: objetivos de tratamento

	Tratamento convencional	Tratamento intensivo
Pressão arterial sistólica (mmHg)	<160	<140
Pressão arterial diastólica (mmHg)	<95	<85
HbA1c (%)	<7,5	<6,5
Triglicéridos (mg/dL)	<194	<150
Colesterol total (mg/dL)	<250	<193
HDL (mg/dL)	>35	>42
IECA (hipertenso ou não)	não	sim
Aspirina em doentes com DC conhecida	sim	sim
Aspirina em doentes com DAP conhecida	não	sim

bem determinado em estudos de excelente qualidade e a eficácia das intervenções nos factores de risco major também.

O esquema de tratamento do diabético tipo 2 deverá incluir sempre – se não houver qualquer contra-indicação individual – a manutenção do peso ideal, uma dieta racional, exercício físico, cessação tabágica e, especialmente, intervenções farmacológicas já descritas, para além dos antidiabéticos orais (ou insulina).

Os resultados da diminuição do risco nestes doentes dever-se-á traduzir por uma diminuição muito marcada da incidência de doença coronária, cerebrovascular e periférica, melhorando deste modo globalmente o seu prognóstico cardiovascular.

Table II

The Steno-2 trial: treatment goals

	Conventional treatment	Intensive treatment
Systolic blood pressure (mmHg)	<160	<140
Diastolic blood pressure (mmHg)	<95	<85
HbA1c (%)	<7.5	<6.5
Triglycerides (mg/dL)	<194	<150
Total cholesterol (mg/dL)	<250	<193
HDL (mg/dL)	>35	>42
ACE inhibitors (hypertensive or normotensive)	no	yes
Aspirin in patients with known CAD	yes	yes
Aspirin in patients with known PAD	no	yes

Pedido de separatas para:
Address for reprints:

ANTÓNIO VAZ CARNEIRO
Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência
Faculdade de Medicina de Lisboa
1649-035 LISBOA, PORTUGAL
e-mail: avc@fm.ul.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Gerstein HC, Haynes RB, editors. Evidence-Based Diabetes Care. Hamilton: BC Decker Inc., 2001
2. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart LaBI. 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): Final report. *Circulation* 2002;106:3143.
3. 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;16:434-4.
4. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, Douglas JSJ, Morris DC, King SB, III. Influence of Diabetes Mellitus on Early and Late Outcome After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-89.
5. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins a-i and b, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 2001;104:1108-13.
6. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997;79:134-9.
7. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
8. Qiao Q, Pyorala K, Pyorala M, Nissinen A, Lindstrom J, Tilvis R, Tuomilehto J. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002;23:1267-75.
9. The DCCT Research Group. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. *Diabetes Care* 1992;15:886-94.
10. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, Robbins DC, Howard BV. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care* 2004;26:16-23.
11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvas-

tin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

13. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil NA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.

14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.

15. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeksus J, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen MS, O'Brian E, Östergren J, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

16. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *Journal of Hypertension* 1993;11:309-17.

17. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.

18. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991;14 (suppl):13-26.

19. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.

20. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, Kawachi I, Stamfer MJ, Willet WC, Hu FB. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2002;162:273-9.

21. Yudkin JS. How can we best prolong life? Benefits of coronary risk factor reduction in non-diabetic and diabetic subjects. *BMJ* 1993;306:1313-8.

22. Moy CS, LaPorte RE, Dorman JS, Songer TJ, Orchard TJ, Kuller LH, Becker DJ, Drash AL. Insulin-dependent diabetes mellitus mortality. The risk of cigarette smoking. *Circulation* 1990;82:37-43.

23. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.

24. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, 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, for the LIFE Study Group. 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* 2002;359:1004-10.

25. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.

26. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75:894-903.

27. 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). *Lancet* 1998;352:837-53.

28. Costa J, Borges M, Oliveira E, Gouveia M, Carneiro AV. Incidência e prevalência da hipercolesterolemia em Portugal: uma revisão sistemática da literatura. Parte I. *Rev Port Cardiol* 2003;22:569-77.

29. Costa J, Borges M, Oliveira E, Gouveia M, Carneiro AV. Incidência e prevalência da hipercolesterolemia em Portugal: uma revisão sistemática da literatura. Parte II. *Rev Port Cardiol* 2003;22:683-702.

30. Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ, editors. *Evidence Based Cardiology*. London: BMJ, 1998

31. Carneiro AV. A terapêutica com estatinas na prevenção primária e secundária da doença coronária. Revisão científica. *Rev Port Cardiol* 2004;23:95-122.

32. Soares I, Carneiro AV. Prevenção e rastreio. Parte I - Princípios gerais. *Rev Port Cardiol* 2002;21:1505-17.

33. Haffner SM, Lehto S, Ronnema 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;339:229-34.

34. Gluckman TJ, Baranowski B, Ashen D, Henrikson CA, McAllister M, Braunstein JB, Blumenthal RS. A practical and evidence-based approach to cardiovascular disease risk reduction. *Arch Intern Med* 2004;164:1490-500.

35. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.