

CAPÍTULO 11

A ASSOCIAÇÃO ESTABELECIDADA ENTRE O DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS E O RISCO AUMENTADO DE COMPLICAÇÕES MACRO E MICROVASCULARES

Arthur Felipe Giambona Rente;
Claudina Mendes Horevicht;
Deise Auxiliadora de Freitas Rocha;
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas;
Herbert Gonçalves Krettli;
Joel Ladislau de Melo Sousa;
José Bernardes Netto;
Leonardo Nicioli Bertucci

RESUMO

O diabetes mellitus e as suas complicações estão se tornando a causa mais significativa de morbidade e mortalidade no mundo. Distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia, na qual a glicose é subutilizada devido a defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos, o diabetes mellitus tem várias complicações que impactam negativamente a qualidade de vida dos acometidos. Adultos com diabetes têm risco cardiovascular 2 a 4 vezes maior em comparação a adultos sem diabetes, e esse risco aumenta com a piora do controle glicêmico. O diabetes tem sido associado ao aumento de 75% na taxa de mortalidade, sendo as doenças cardiovasculares responsáveis por esse resultado. As complicações macrovasculares e microvasculares relacionadas com o diabetes, incluindo doença coronária, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica, doença renal crônica, retinopatia diabética e neuropatia autonômica cardiovascular, promovem a diminuição da qualidade de vida, incapacidade e morte prematura associadas ao diabetes. Dado o impacto clínico substancial do diabetes como fator de risco cardiovascular, tem havido um foco crescente nas complicações relacionadas com essa doença nos últimos anos.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes mellitus. Complicações do diabetes. Diabetes mellitus tipo 2. Angiopatas diabéticas. Doenças cardiovasculares.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é um distúrbio metabólico multifacetado e generalizado, que prejudica a capacidade de o corpo regular os níveis de glicose no sangue. É essencialmente definido pela hiperglicemia crônica, que se refere a níveis elevados de glicose na corrente sanguínea que ultrapassam os limites fisiológicos normais. A desregulação metabólica ocorre devido à produção insuficiente de insulina, hormônio essencial para a captação e utilização da glicose, e à capacidade de resposta prejudicada dos tecidos do corpo à insulina. Existem duas classificações principais de diabetes mellitus, nomeadamente Tipo 1 e Tipo 2. Cada classificação tem fundamentos fisiopatológicos, fatores de risco e manifestações clínicas únicos, sendo:^{1,2}

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) – trata-se de um ataque autoimune dependente de insulina ou diabetes de início juvenil. Essa condição é caracterizada pela destruição autoimune das células beta pancreáticas, as células especializadas responsáveis pela produção de insulina. O ataque imunomediado provoca uma falta completa de insulina, resultando numa elevada dependência da insulina externa para regular os níveis de açúcar no sangue. A diabetes tipo 1 se manifesta cedo na vida, frequentemente durante a infância ou adolescência. Porém, tem potencial para se desenvolver a qualquer momento. A causa precisa desta resposta autoimune é atualmente desconhecida. A predisposição genética e os fatores ambientais são considerados fatores contribuintes significativos^{3,4}.

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) – o diabetes tipo 2, por outro lado, distingue-se por um conjunto distinto de perturbações metabólicas. Essa condição é comumente conhecida como diabetes não dependente de insulina ou diabetes com início na idade adulta. Sua incidência entre os indivíduos mais jovens, no entanto, tem aumentado significativamente nos últimos anos. A resistência à insulina é uma característica definidora do DM2, em que as células do corpo não respondem adequadamente aos sinais da insulina, resultando em absorção prejudicada de glicose⁵. Além disso, o pâncreas pode enfrentar um declínio gradual na sua capacidade de produzir uma quantidade adequada de insulina, levando a um estado de relativa deficiência de insulina. O início do DM2 está intrinsecamente relacionado a uma interação multifacetada de elementos genéticos, ambientais e de estilo de vida, incluindo obesidade, hábitos sedentários e preferências alimentares⁶.

2. PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA GLOBAL

As taxas de prevalência e incidência de diabetes aumentaram significativamente, transformando-a de uma condição relativamente rara numa pandemia global de grande preocupação. O aumento contínuo de casos de diabetes estabeleceu a doença como um problema significativo de saúde pública em quase todas as regiões. Com base em estimativas recentes, a população global de indivíduos com diabetes é de aproximadamente 463 milhões – um número que está aumentando

constantemente. Com base nas tendências atuais, prevê-se que a prevalência de casos de diabetes poderá ultrapassar os 700 milhões até 2045. As estatísticas reforçam a importância de compreender os mecanismos que contribuem para a epidemia de diabetes e o amplo impacto que a doença causa nos sistemas de saúde e nas economias⁷.

Embora a diabetes afete principalmente os adultos, há uma mudança notável no panorama demográfico, uma vez que existe uma tendência preocupante de aumento das taxas de diabetes entre as populações mais jovens. No passado, o DM1 era reconhecido como uma condição diagnosticada na população pediátrica, levando à sua designação alternativa como diabetes de início juvenil. Porém, a classificação do DM2 em crianças e adolescentes é desafiada pela sua ocorrência crescente, muitas vezes associada à obesidade e comportamentos sedentários⁸.

O limite que separa essas duas classificações da doença está a se tornado cada vez menos distinto, o que indica a evolução da epidemiologia da diabetes. O núcleo do DM1 e DM2 envolve mecanismos fisiopatológicos que perturbam a homeostase da glicose. O evento central no DM1 é a destruição autoimune das células beta pancreáticas. Considera-se que o ataque persistente iniciado pelo sistema imunológico decorra de predisposição genética e de estímulos ambientais, como infecções virais. Quando um número significativo de células beta é destruído, há uma redução substancial na produção de insulina, levando à hiperglicemia⁹.

Uma interação complexa de vários fatores caracteriza o DM2. A resistência à insulina, que se manifesta principalmente nos músculos, no fígado e tecido adiposo, desempenha um papel central na sua patogênese. Essa resistência resulta de uma intrincada rede de eventos moleculares, envolvendo vias de sinalização anormais, mecanismos inflamatórios e alterações no metabolismo lipídico¹⁰. Em resposta à resistência à insulina, o pâncreas inicialmente aumenta a produção de insulina, resultando na condição conhecida como hiperinsulinemia. Com o tempo, pode haver um declínio na função das células beta, resultando em uma deficiência relativa de insulina. O tecido adiposo disfuncional também desempenha um papel na fisiopatologia do diabetes, liberando citocinas e adipocinas pró-inflamatórias, que pioram a resistência à insulina e dificultam o metabolismo da glicose⁸⁻¹⁰.

A principal patologia observada no DM1 é a destruição progressiva das células beta. Por outro lado, no DM2, a disfunção das células beta é um fator significativo que contribui para o desenvolvimento da doença, além da resistência à insulina¹¹. Os mecanismos precisos subjacentes à disfunção das células beta são complexos e envolvem vários fatores, como influências genéticas, glicotoxicidade (níveis elevados de glicose nas células beta), lipotoxicidade (excesso de lipídios nas células beta) e acúmulo de proteínas tóxicas. A disfunção das células beta agrava a deficiência de insulina, contribuindo ainda mais para a hiperglicemia em indivíduos com DM2¹².

O diabetes mellitus, portanto, é um distúrbio metabólico prevalente e complexo, intimamente associado a diversas complicações, com implicações

significativas para o bem-estar individual e para os sistemas de saúde globais. É essencial ter uma compreensão abrangente das trajetórias divergentes da DM1 e DM2, assim como uma compreensão da prevalência crescente destas condições e dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes¹³.

3. DIABETES E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Conforme mencionado, o diabetes mellitus é normalmente descrito como um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia, que se desenvolve como consequência de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos. Sua característica patológica envolve a vasculatura, levando a complicações microvasculares e macrovasculares. A cronicidade da hiperglicemia está associada a danos a longo prazo e à falência de vários sistemas orgânicos, afetando principalmente os olhos, os nervos, os rins e o coração¹⁴.

Embora o controle glicêmico intensivo reduza a incidência e a progressão de complicações microvasculares, a morbidade associada a essas complicações ainda está aumentando¹⁴. Vários estudos de referência demonstraram que o controle glicêmico rigoroso limita a doença microvascular, enquanto as tentativas de melhorar os resultados macrovasculares por meio de intervenções para redução da glicose ainda não foram esclarecidas. Uma redução do risco relativo de IM foi observada nos 10 anos de acompanhamento pós-ensaio do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)¹⁵. Da mesma forma, o risco de mortalidade cardiovascular, IM não fatal e AVC foi reduzido com pioglitazona em eventos macrovasculares em comparação ao grupo placebo¹⁶.

Dados dos estudos Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation e o Veterans Affairs Diabetes Trial não conseguiram demonstrar qualquer melhoria significativa no risco cardiovascular com a intensificação da terapia da diabetes^{17,18}. Além disso, dados do Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study revelaram que uso de terapia intensiva por 3,5 anos aumentou a mortalidade, mas não reduziu significativamente os eventos cardiovasculares maiores¹⁹.

Nos últimos anos, o interesse sobre o manejo de complicações macrovasculares, como AVC e síndromes coronarianas agudas (SCA), tem aumentado. É bem reconhecido que as complicações vasculares em um determinado tecido são frequentemente acompanhadas por evidências de patologia em outros territórios vasculares. Uma relação linear entre complicações microvasculares e duração da doença foi identificada no estudo de Chawla et al²⁰, que observaram a presença de microvasculopatia em diferentes faixas etárias, em 25-40% dos pacientes diabéticos com idade >25 anos e mais de 5 anos de diabetes.

Krentz et al²¹ e Al-Wakeel et al²², por sua vez, constataram que complicações microvasculares e macrovasculares se desenvolvem

simultaneamente no diabetes, enquanto Matheus & Gomes²³ descreveram, em relato de caso, que um paciente com DM1 com DAC precoce e agressiva não apresentava evidência de nefropatia, retinopatia ou fatores de risco clássicos para DAC.

4. COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES RELACIONADAS AO DIABETES

É importante administrar adequadamente a diabetes como fator de risco para DCV, uma vez que as fases iniciais das complicações vasculares podem já estar presentes antes do diagnóstico ou associadas a fases pré-diabetes. Foi relatado que a glicose plasmática em jejum (GPJ) está linear e significativamente associada ao risco de DCV em todas as concentrações, inclusive abaixo do limiar para diabetes (7 mmol/l = 126 mg/dl) e o aumento da glicemia influencia negativamente o prognóstico a partir da GPJ concentrações de 5,6 mmol/l (= 101 mg/dl)²⁴.

Os dados do estudo de coorte prospetivo internacional EpiDREAM²⁴ concluíram que o risco de DCV aumentou progressivamente entre indivíduos normoglicêmicos, pessoas com glicemia de jejum alterada (IGF) ou tolerância diminuída à glicose (IGT) e indivíduos com diabetes recém-diagnosticados. Um aumento de 1 mmol/l na GPJ também foi associado a um acréscimo de 17% no risco de futuros eventos cardiovasculares ou morte²⁵. Além disso, a disglucemia é um forte factor de risco, especialmente em alguns grupos de indivíduos com menor risco absoluto de DCV, tais como idades mais jovens e não fumadores²⁴. Esses dados indicam que abordar a disglucemia como um fator de risco contínuo, como no caso do colesterol sanguíneo e da pressão arterial (PA), pode representar uma estratégia preventiva mais eficaz para a avaliação e prevenção do risco cardiovascular do que focar em pontos de corte específicos^{24,25}.

Diferentes mecanismos fisiopatológicos estão subjacentes à relação entre diabetes e DCV. Dados epidemiológicos apoiam o papel fisiopatológico da hiperglicemia, uma vez que exerce um efeito direto na função endotelial e na indução e progressão da aterosclerose, mas outros fatores fisiopatológicos, como hiperinsulinemia, resistência à insulina e dislipidemia, estão envolvidos. A hiperinsulinemia ativa várias vias de sinalização inflamatória que promovem o desenvolvimento e progressão da aterosclerose, enquanto a dislipidemia causa disfunção mitocondrial e consequente morte celular. Esses mecanismos são responsáveis por lesões cardíacas e vasculares e representam vias comuns para o desenvolvimento de complicações macro e microvasculares^{26,27}.

4.1 COMPLICAÇÕES MACROVASCULARES

As doenças ateroscleróticas cardiovasculares (DASCV), como doença coronariana, DAP e AVC, são comuns entre pessoas com diabetes.

Sua prevalência aumenta com o agravamento do nível de glicose, devido ao maior risco de aterosclerose acelerada e outros efeitos lipotóxicos e glicotóxicos mais diretos. Fatores de risco concomitantes como tabagismo, hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia elevam ainda mais a probabilidade dessas complicações²⁸.

4.1.1 DOENÇA CORONARIANA CRÔNICA (DCC)

Dados de uma revisão sistemática de 4.549.481 indivíduos com DM2 e uma prevalência global de complicações macrovasculares de 32,2%, a DCC foi a forma de DCV mais frequentemente relatada (21,2%)²⁸. Após a morte súbita cardíaca (MSC), que representa a maior subcategoria de morte cardiovascular em indivíduos com DM2 e DCVA estabelecida (27% das mortes cardiovasculares), o infarto agudo do miocárdio (IAM), juntamente com o AVC, representa a segunda complicação mais letal (21%)²⁹. Estudos de acompanhamento concluíram de forma semelhante que o DM2 é equivalente à DCC, já que o DM2 – sem qualquer evidência prévia de DCC – indica um risco similar ou superior de DCC, especialmente em mulheres³⁰.

Em pacientes com diabetes, a DCC é frequentemente detectada em fases mais avançadas em comparação com a população em geral, pois eles podem sofrer isquemia silenciosa. Foi demonstrado que mesmo entre pessoas com diabetes sem DCC clinicamente estabelecida, quase 75% tinham aterosclerose coronariana de alto grau, provando que em pessoas com diabetes o processo arteriosclerótico se desenvolve mais rapidamente, mais cedo e é mais amplamente disseminado³¹. Apesar das melhorias nos cuidados cardíacos, o diabetes ainda duplica o risco de mortalidade por IM, especialmente em mulheres. Um estudo de coorte retrospectivo de três anos em 407.161 indivíduos registrou uma taxa de incidência de morte por IM de 1,81 em mulheres versus 1,48 em homens³².

Os níveis lipídicos, juntamente com a PA sistólica e o tabagismo, são preditores significativos do risco de DCC e da mortalidade no diabetes. Dados sobre participantes do Atherosclerosis Risk in Communities Study and from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study³³ consideraram o uso de medicamentos hipolipemiantes e o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) mais baixo responsáveis por 33,6% e 27,2% do declínio observado na incidência e mortalidade por DCC em pessoas com diabetes.

4.1.2 Doença arterial periférica (DAP)

A DAP é a doença oclusiva aterosclerótica das artérias dos membros inferiores e está associada à DCVA de outras complicações vasculares, incluindo os sistemas cardiovascular e cerebrovascular. No diabetes, a DAP envolve frequentemente segmentos de vasos mais distais na região crural em comparação com pessoas sem diabetes e pode ser

acompanhada por esclerose medial do tipo Mönckeberg, com ambos os fatores contribuindo para dificuldades terapêuticas e diagnósticas adicionais.
6

Normalmente, a doença se manifesta com claudicação, mas pode resultar na amputação de membros inferiores. Uma revisão sistemática, incluindo 112.027 participantes de países de alta e baixa renda, estimou um aumento de 23,5% entre as décadas de 2000 a 2010 no número de pessoas que convivem com DAP³⁵, sendo atualmente a manifestação inicial mais comum de DCV no DM2³⁶. No estudo de coorte de Shah et al³⁶, realizado com 1,9 milhão de pessoas com diabetes, 16,2% dos pacientes apresentaram DAP como primeira apresentação cardiovascular, enquanto as mulheres manifestaram taxas mais elevadas de DAP em comparação aos homens, especialmente em países de baixa e média renda, com uma prevalência estimada de índice tornozelo-braquial $\leq 1,0$ de 26,6% versus 14,4%.

A evolução dos pacientes com DAP depende de complicações concomitantes, idade avançada, tabagismo e controle glicêmico. O metabolismo alterado tem sido associado a uma maior necessidade de cirurgia de revascularização do miocárdio e amputação dos membros inferiores e a um pior resultado após cirurgia vascular³⁷. Em estudo retrospectivo unicêntrico em pacientes com diabetes submetidos à angioplastia infrapoplíteia, após um ano de acompanhamento, Thiruvoipati et al³⁷ verificaram que a ausência de reestenose ou reintervenção foi de 16% para pacientes com valores de GPJ pré-procedimento acima da mediana e de 46% para pacientes com valores abaixo da mediana.

4.1.3 Acidente vascular cerebral (AVC)

O AVC relacionado ao diabetes é a consequência da doença extracraniana da artéria carótida e de doenças intracranianas de grandes e pequenos vasos induzidas pelo diabetes. Suas manifestações clínicas variam desde oclusão assintomática da artéria carótida ou doença cerebral de pequenos vasos até ataque isquêmico transitório e AVC hemorrágico e isquêmico. O diabetes, nesse caso, é um fator de risco independente para AVC, com uma incidência 2,5-3,5 vezes maior do que em indivíduos sem diabetes, sendo o AVC a causa mais frequente de morte em pacientes com DM2 após DCC²⁸.

Além disso, a hospitalização por AVC é mais longa e as sequelas neurológicas são mais graves na população com diabetes em comparação com a população sem diabetes³⁸. O controle glicêmico inadequado aumenta o risco de morte por AVC. A cada aumento de 1% na hemoglobina glicada (HbA1c) a possibilidade de morte relacionada com AVC é 1,37 maior³⁶. Por outro lado, o tratamento da hipertensão demonstrou reduzir a incidência de AVC em pessoas com diabetes em vários ensaios randomizados. Um tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), por exemplo, resultou em uma redução de 33% no risco de AVC em 3.577

indivíduos com diabetes de alto risco que participaram do estudo Heart Outcomes Prevention Evaluation, enquanto no estudo Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, os pacientes com diabetes tratados com IECA obtiveram o mesmo benefício do tratamento ativo que aqueles sem a doença³⁸.

4.1.4 Cardiomiopatia induzida por diabetes

Embora comumente referida como uma complicação macrovascular relacionada ao diabetes, a cardiomiopatia por diabetes resulta de uma fisiopatologia mais complexa, que também inclui disfunção microvascular e distúrbios metabólicos. O diabetes induz alterações no miocárdio, como alterações metabólicas, estruturais e funcionais, que, na ausência de doenças cardíacas concomitantes, se enquadram na definição de cardiomiopatia induzida por diabetes mellitus (DMCMP). O DMCMP está relacionado à hiperglicemia de longa duração e consequente estresse oxidativo, se manifestando por meio de diferentes fenótipos clínicos e ecocardiográficos^{39,40}:

- homens com função sistólica e diastólica preservada;
- mulheres obesas e hipertensas com disfunção diastólica;
- homens com hipertrofia ventricular esquerda (VE) e disfunção sistólica.

Anormalidades cardíacas subclínicas iniciais do DMCMP, como fibrose e aumento da rigidez do ventrículo esquerdo (VE), podem ocorrer independentemente da duração do diabetes e da qualidade do controle metabólico, podendo progredir para insuficiência cardíaca (IC) sintomática. ensaios clínicos sobre diabetes, os indivíduos com IC estão mal representados, sendo, portanto, a prevalência de IC no diabetes subestimada, variando de 19 a 26%⁴⁰. Os dados do Framingham Heart Study sugerem que o risco de IC é até cinco vezes maior nas mulheres versus duas vezes nos homens com diabetes, em comparação com controles da mesma idade^{40,41}.

A IC é uma das principais causas de hospitalização por diabetes, e tanto a hospitalização como a mortalidade por IC não parecem ser evitáveis por um controle glicêmico rigoroso, especialmente com medicamentos mais antigos, como sulfonilureias, metformina, tiazolidindionas e insulina, sugerindo que fatores adicionais, além a glicemia, podem contribuir para o aumento do risco. Dados de uma meta-análise em 37.229 pacientes, por exemplo, não encontrou nenhum efeito do controle glicêmico intensivo sobre o risco de IC em pacientes com DM2, com uma razão de chances de 1,20 entre o controle glicêmico intensivo e padrão⁴³.

Em um estudo de coorte com 271.174 pessoas com DM2 do Swedish National Diabetes Register e 1.355.870 controles correspondentes, o risco de hospitalização por IC foi maior em pessoas com DM2 com menos de 55 anos

de idade e com vários fatores de risco (HbA1c, LDL-colesterol, PA, albuminúria e tabagismo). A presença de fibrilação atrial, índice de massa corporal (IMC) elevado, HbA1c e função renal fora da meta foram os preditores mais fortes de hospitalização por IC⁴⁴. A IC no diabetes pode ocorrer como IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) ou fração de ejeção preservada (ICFEp). Juntamente com a crescente prevalência de ICFEp em relação à ICFEr, uma relevância crescente é atribuída ao DM2 como um fator-chave na fisiopatologia da disfunção diastólica do VE, sendo a ICFEp hoje o tipo mais comum de IC no DM2^{39,40}.

4.2 COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES

As complicações microvasculares do diabetes são responsáveis por um aumento substancial na morbidade e um prejuízo considerável na qualidade de vida em pessoas com diabetes. As complicações microvasculares do diabetes são principalmente nefropatia, retinopatia e neuropatia autonômica cardiovascular (NAC).

4.2.1 Nefropatia

A nefropatia é definida pela excreção elevada de albumina na urina e a doença renal crônica (DRC) pela redução da taxa de filtração glomerular (TFG), ocorrendo como consequência do controle glicêmico inadequado em longo prazo. Atualmente, a doença renal em indivíduos com diabetes representa o maior grupo com doença renal terminal na população adulta em todo o mundo. Clinicamente, varia desde microalbuminúria até DRC, e o risco de progressão depende da presença concomitante de hipertensão não controlada, dislipidemia, hiperglicemia, tabagismo e predisposição genética⁴⁵. Existe alguma controvérsia relacionado ao valor do controle glicêmico rigoroso para reduzir as complicações renais e a morte renal no diabetes. Uma meta-análise, baseada em 16 diretrizes e 328 declarações, analisou desfechos difíceis, mas pouco frequentes (necessidade de diálise, doença renal em estágio terminal, morte renal) e não encontrou impacto significativo do controle glicêmico rigoroso em comparação com um controle menos rígido⁴⁶.

Dados de outro estudo, baseado em quatro ensaios clínicos randomizados de grande escala, sobre desfechos renais primários predefinidos mais amplos – composto por doença renal em estágio terminal, morte renal, desenvolvimento de uma taxa estimada de TFG (TFGe) <30 ml/min/1,73 m², ou desenvolvimento de nefropatia diabética evidente –, confirmaram uma redução de 20%⁴⁷. Outros estudos que testaram um tratamento multifatorial intensificado ou com agentes hipoglicemiantes renais ativos (inibidores do cotransportador sódio-glicose 2) demonstraram um risco reduzido de desenvolver nefropatia e doença renal em estágio terminal e morte renal, respectivamente^{48,49}.

A prevalência de nefropatia, por sua vez, aumenta com a progressão do diabetes. No The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), 7,3% dos pacientes com DM2 tinham microalbuminúria no momento do diagnóstico, e a prevalência aumentou ao longo do tempo para 17,3% em 5 anos, 24,9% aos 10 anos e 28% aos 15 anos, enquanto 29,0% dos participantes apresentaram diminuição da TFG abaixo de 60 ml/min/1,73 m² ao final do período de acompanhamento⁵⁰. A ocorrência de doença renal contribui substancialmente para o aumento do risco cardiovascular, uma vez que a TFG mais baixa e a albuminúria estão associadas a DCV e à mortalidade por todas as causas⁴⁵.

4.2.2 Retinopatia diabética (RD)

A RD é a complicação microvascular mais comum do diabetes, sendo responsável por cerca de 10 mil novos casos de cegueira todos os anos, somente no Estados Unidos, e afetando quase 100 milhões de pessoas em todo o mundo. A doença está cada vez mais sobrecarregando os sistemas de saúde, com estimativas entre 1990 e 2010 que mostram que a deficiência visual e a cegueira causadas pela RD aumentaram 64% e 27%, respectivamente. Essa tendência pode ser explicada pelo aumento da prevalência da diabetes e a maior expectativa de vida entre os acometidos, mas a epidemiologia da doença mostra diferenças regionais significativas, e os países em desenvolvimento estão contribuindo substancialmente para o aumento da prevalência da RD, com as regiões de Norte de África/Médio Oriente, África Subsariana e Sul da Ásia apresentando a prevalência mais elevada de cegueira relacionada, padronizada por idade⁵¹.

Juntamente com a mudança epidemiológica, o conceito da doença também evoluiu. A American Diabetes Association (ADA) redefiniu a RD como uma complicação neurovascular mais complexa, em que a neurodegeneração da retina desempenha um papel importante⁵². Muitas características sistêmicas do diabetes influenciam a ocorrência de RD. As taxas de prevalência aumentam com a duração da diabetes, os valores de HbA1c e PA⁵³. O controle glicêmico, por sua vez, representa um tratamento eficaz para retardar a progressão da RD. Uma meta-análise de quatro ensaios randomizados verificou uma redução relativa do risco de 13% para eventos oculares – como necessidade de terapia de fotocoagulação retiniana ou vitrectomia – em indivíduos que receberam uma intervenção intensiva para redução da glicose em comparação com aqueles submetidos a intervenção padrão para redução da glicose⁴⁷.

4.2.3 Neuropatia autonômica cardiovascular (NAC)

O diabetes é responsável por um grupo heterogêneo de distúrbios neuropáticos que afetam componentes somáticos e autonômicos do sistema nervoso. Assim como ocorre com outras complicações microvasculares, o

risco de desenvolver neuropatia em pessoas com diabetes aumenta com a idade, sendo proporcional à magnitude e duração da hiperglicemia. A NAC é definida como o comprometimento do controle autonômico cardíaco em pessoas com diabetes, após a exclusão de outras causas e resulta de danos às fibras nervosas autônomas que inervam o coração⁵⁴.

A hiperglicemia desempenha um papel importante na patogênese da NAC, pois ativa várias vias que resultam na disfunção mitocondrial e na formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). Quando sintomática, a NAC se manifesta com alterações no controle da frequência cardíaca, isquemia silenciosa e hipotensão ortostática. A prevalência estimada de NAC varia de 17 a 66% em pessoas com DM1 e 31 a 73% em pessoas com DM2, sendo influenciada pelo método diagnóstico utilizado, idade e duração do diabetes. A doença está significativamente associada a morbidades como isquemia miocárdica silenciosa, doença coronariana, acidente vascular cerebral, nefropatia e com alto risco de arritmias cardíacas e morte súbita⁵⁴. Em relação a outras complicações microvasculares causadas pelo diabetes, uma intervenção multifatorial intensificada (hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão e microalbuminúria) demonstrou ser eficaz no desenvolvimento de NAC em pessoas com DM2, reduzindo o risco de progressão em 68%⁴⁸.

5. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA RELAÇÃO ENTRE DIABETES E COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

A hiperglicemia, uma condição caracterizada por níveis elevados de açúcar no sangue, foi identificada como um fator significativo no desenvolvimento de estresse oxidativo. Quando os níveis de glicose permanecem persistentemente elevados, as moléculas de glicose se envolvem em reações de glicação não enzimáticas com proteínas e lipídios, formando produtos finais de glicação avançada (AGEs), que dão início a reações fisiológicas, produzindo estresse oxidativo⁵².

5.1 ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo ocorre quando há uma disparidade entre a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e os mecanismos de proteção de antioxidantes. No contexto do diabetes, é amplamente reconhecido que o estresse oxidativo desempenha um papel significativo no desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares. O dano microvascular ocorre dentro da microvasculatura, onde o estresse oxidativo afeta negativamente os pequenos vasos sanguíneos, levando ao comprometimento do fluxo sanguíneo e dificultando a entrega de nutrientes a diversos tecidos⁵³.

Essa condição contribui para retinopatia diabética, nefropatia e neuropatia. Numerosos estudos indicaram que os antioxidantes, como as vitaminas C e E, podem aliviar complicações microvasculares, diminuindo o

estresse oxidativo. Observou-se que o estresse oxidativo tem efeitos prejudiciais na integridade de vasos sanguíneos significativos, facilitando assim o desenvolvimento de placas ateroscleróticas⁵⁴. Essas placas causam estreitamento das artérias, o que leva à restrição do fluxo sanguíneo e a um risco elevado de IM e AVC. O uso potencial de terapias antioxidantes para tratar o estresse oxidativo em complicações macrovasculares foi investigado, produzindo resultados variados⁵⁵.

5.2 INFLAMAÇÃO CRÔNICA

A inflamação crônica é uma característica proeminente do diabetes e desempenha um papel substancial no desenvolvimento de complicações vasculares. A hiperglicemia persistente provoca respostas imunológicas que resultam na síntese de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. A inflamação prolongada pode prejudicar a integridade dos intrincados vasos sanguíneos encontrados na retina, nos rins e nos nervos, desempenhando assim um papel no desenvolvimento de retinopatia diabética, nefropatia e neuropatia⁵⁶.

Pesquisas exploram abordagens terapêuticas que tratam da inflamação, incluindo anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e produtos biológicos inovadores. Essas estratégias estão sendo investigadas por seu potencial para mitigar danos microvasculares. O papel da inflamação na aterosclerose, um contribuinte significativo para a DAC e AVC, é fundamental para complicações macrovasculares. Considera-se que células inflamatórias infiltram placas ateroscleróticas, comprometendo sua estabilidade e aumentando a probabilidade de ruptura⁵⁶.

Intervenções anti-inflamatórias, como estatinas e agentes biológicos emergentes como o canakinumab, são implementadas para mitigar a inflamação e diminuir o risco de complicações cardiovasculares. Precursora da ruptura vascular, a disfunção endotelial é uma condição que serve como um indicador precoce de potenciais distúrbios no sistema vascular, sendo um fator significativo no desenvolvimento de complicações vasculares associadas ao diabetes. É caracterizada por diminuição na disponibilidade de óxido nítrico (NO) e aumento na produção de endotelina-1⁵⁷. As complicações microvasculares surgem devido à produção prejudicada de óxido nítrico (NO), que perturba o intrincado equilíbrio entre vasoconstrição e vasodilatação em pequenos vasos sanguíneos. O manejo do dano microvascular tem se mostrado promissor com a utilização de medicamentos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), que visam especificamente a saúde endotelial⁵⁸.

As complicações macrovasculares surgem devido à disfunção endotelial, que desempenha um papel significativo no desenvolvimento da aterosclerose, facilitando a vasoconstrição, a inflamação e o estresse oxidativo. Intervenções terapêuticas que abordam especificamente a função endotelial, como os doadores de NO e os antagonistas dos receptores da

endotelina, são desenvolvidos com o objetivo de promover a restauração da saúde vascular e reduzir o risco de complicações macrovasculares⁵⁹.

Pesquisadores estão investigando novas abordagens terapêuticas visando a função endotelial. Essas terapias incluem inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), que demonstraram benefícios cardiovasculares ao melhorar a saúde endotelial e atenuar o estresse oxidativo. Os mecanismos fisiopatológicos que conectam o diabetes às complicações cardiovasculares, portanto, são complexos e envolvem vários fatores, como estresse oxidativo, inflamação crônica e disfunção endotelial. Inter-relacionados, esses processos podem causar danos aos sistemas microvasculares e macrovasculares, afetando vários órgãos e sistemas⁶⁰.

6. AVALIAÇÃO DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

O diabetes mellitus é amplamente reconhecido como um fator de risco significativo para o desenvolvimento de várias complicações cardiovasculares, como doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica. Considerando as implicações dessas complicações, é importante priorizar as ferramentas de avaliação de risco, o papel dos biomarcadores e das técnicas de imagem, e os benefícios potenciais do monitoramento precoce para melhorar os resultados e informar as decisões de tratamento⁶¹.

6.1 FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DE RISCO

As ferramentas de avaliação de risco são essenciais para identificar indivíduos com diabetes e risco aumentado de desenvolver complicações cardiovasculares. Essas ferramentas permitem que os profissionais de saúde personalizem intervenções e estratégias preventivas com base nas necessidades de cada paciente⁶². O escore de risco de Framingham é uma ferramenta comumente utilizada para avaliar o risco de um indivíduo desenvolver doença coronariana em 10 anos. O modelo inclui fatores de risco como idade, sexo, tabagismo, pressão arterial, níveis de colesterol e diabetes⁶¹.

Desenvolvida pelo American College of Cardiology e pela American Heart Association, a calculadora de risco DASCV⁶³ busca avaliar o risco de um indivíduo desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica, a partir de fatores como idade, sexo, raça, níveis de colesterol, pressão arterial, diabetes e histórico de tabagismo, enquanto o UKPDS Risk Engine é uma ferramenta utilizada para avaliar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em indivíduos com diagnóstico de diabetes. O modelo considera variáveis específicas do diabetes, como HbA1c, duração do diabetes e pressão arterial⁶⁴.

6.2 BIOMARCADORES, TÉCNICAS DE IMAGEM E FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO

Biomarcadores, técnicas de imagem e ferramentas de diagnóstico fornecem informações significativas sobre o risco cardiovascular, podendo auxiliar na avaliação do risco para indivíduos com diabetes. Biomarcadores são indicadores mensuráveis que podem ser usados para avaliar vários processos ou condições biológicas. A proteína C reativa (PCR), por exemplo, é um biomarcador ligado a um risco aumentado de doença cardiovascular quando encontrada em níveis elevados. É um indicador de inflamação e pode auxiliar na avaliação de risco e na tomada de decisões de tratamento⁶⁴.

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP), por sua vez, indicam estresse cardíaco. Níveis elevados de marcadores específicos podem indicar a presença de insuficiência cardíaca ou um risco aumentado de complicações cardiovasculares⁶⁴. Entre as técnicas de imagem, a angiotomografia coronária é um método não invasivo que avalia a DAC, representando visualmente a anatomia da artéria coronária e identificando a presença de placas e estenoses. As medições da terapia de movimento induzido por restrição (CIMT) podem avaliar a aterosclerose subclínica nas artérias carótidas, oferecendo informações sobre o risco cardiovascular de um indivíduo. Por fim, a imagem de perfusão miocárdica (CPM) é uma técnica diagnóstica utilizada para avaliar o fluxo sanguíneo miocárdico e detectar isquemia, auxiliando na identificação de doença arterial coronariana⁵⁴.

7. FERRAMENTAS ADICIONAIS DE DIAGNÓSTICO

A eletrocardiografia (ECG) é uma ferramenta de diagnóstico usada para identificar anormalidades cardíacas, incluindo arritmias, isquemia e outras condições. Desempenha um papel relevante na avaliação do risco de complicações cardiovasculares, enquanto a ecocardiografia é uma técnica de imagem médica que auxilia a avaliar a estrutura e a função do coração. É empregada para identificar várias condições cardíacas, incluindo hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica. A avaliação dos fatores de risco cardiovascular em indivíduos com diabetes ajuda a melhorar os resultados e a informar as estratégias de tratamento. A abordagem proativa permite uma intervenção oportuna e a implementação de medidas preventivas. O controle da glicose no sangue é outro aspecto essencial do controle do diabetes, que envolve o monitoramento e regulação dos níveis de açúcar no sangue para manter uma saúde ideal⁵⁵.

7.1 MONITORAMENTO DA HEMOGLOBINA GLICADA

O monitoramento regular dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) oferece informações importantes sobre o gerenciamento da glicemia durante

um período prolongado. Existe uma correlação entre manter um controle glicêmico rigoroso e uma diminuição do risco cardiovascular. Os sistemas de monitoramento contínuo de glicose (CGM) fornecem aos indivíduos com diabetes dados em tempo real sobre seus níveis de glicose, permitindo-lhes modificar seus regimes de tratamento conforme necessário⁵⁶.

7.2 CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

A promoção do monitoramento domiciliar da pressão arterial entre indivíduos com diabetes deve ser encorajada, pois facilita um melhor controle e detecção precoce da hipertensão. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é uma metanfetamina diagnóstica para avaliar os padrões de pressão arterial ao longo de 24 horas. Trata-se também de um diferencial no diagnóstico e tratamento eficazes da hipertensão⁵⁶.

7.3 AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO

Avaliações de rotina do perfil lipídico, abrangendo medições de colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos, auxiliam no processo de tomada de decisão para terapia hipolipemiante. A dosagem de apolipoproteínas e subclasses de lipoproteínas fornece uma avaliação abrangente do risco cardiovascular, oferecendo mais detalhes. É importante monitorar regularmente a creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) para avaliar a função renal, pois a quando comprometida representa um risco de complicações cardiovasculares⁵⁸.

A relação albumina/creatinina na urina (UACR) é outra medida diagnóstica para a saúde renal. Um nível elevado é indicativo de dano renal precoce e pode servir como um indicador de risco cardiovascular aumentado. Sendo assim, as ferramentas de avaliação de risco, os biomarcadores, as técnicas de imagem e o monitoramento precoce são necessários para o gerenciamento do risco cardiovascular em indivíduos com diabetes, pois facilitam os profissionais de saúde na identificação de indivíduos que apresentam risco aumentado de sofrer complicações cardiovasculares⁶⁵. Também permitem personalizar as intervenções com base nas necessidades individuais e o monitoramento das estratégias de tratamento para avaliar sua eficácia. A vigilância oportuna, em conjunto com intervenções adequadas, tem o potencial de melhorar os resultados e informar as escolhas de tratamento, diminuindo o impacto das doenças cardiovasculares em indivíduos com diabetes⁶¹.

8. ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO E MANEJO DE COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

8.1 MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

Uma dieta saudável para o coração é essencial para prevenir complicações cardiovasculares em indivíduos com diabetes. Tem impacto na regulação da glicose no sangue, nos perfis lipídicos e na pressão arterial. Recomenda-se manter uma dieta balanceada, que inclua uma variedade de grãos integrais, frutas, vegetais, proteínas magras e gorduras saudáveis. Também é necessário reduzir o consumo de alimentos processados, bebidas açucaradas e quantidades excessivas de sal. Valorizar o controle das porções e o gerenciamento de carboidratos é outro aspecto relevante para que os pacientes gerenciem seus níveis de glicose no sangue de maneira eficaz⁶¹.

8.2 PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA

A atividade física regular ajuda a manter a saúde cardiovascular e controlar o controle glicêmico. A realização de exercícios aeróbicos, como caminhada rápida, ciclismo e natação, é recomendada por pelo menos 150 minutos semanais. A prática de exercícios de treinamento de força pode contribuir efetivamente para o desenvolvimento da massa muscular e melhorar a função metabólica. Além disso, a prática de atividades de ioga ou Tai Chi pode aumentar a flexibilidade e o equilíbrio, reduzindo a probabilidade de sofrer quedas⁶².

8.3 CONTROLE DE PESO

A obesidade é um fator de risco significativo para complicações cardiovasculares em indivíduos com diabetes. As estratégias de controle de peso visam obter um equilíbrio calórico por meio de uma abordagem dupla, que envolve redução calórica com ajustes dietéticos e aumento do gasto calórico com a prática de atividade física. O apoio comportamental ajuda a solucionar os fatores psicológicos que influenciam o peso. Em casos de obesidade grave e diabetes, a cirurgia bariátrica pode ser necessária para alcançar uma perda de peso significativa⁶⁶.

9. INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA CONTROLE DO DIABETES

A metformina é comumente prescrita como medicamento inicial para o tratamento do diabetes. Aumenta efetivamente a sensibilidade à insulina e diminui a produção de glicose no fígado. As sulfonilureias são uma classe de medicamentos que estimulam efetivamente a liberação de insulina das

células beta pancreáticas, enquanto os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) são agentes farmacêuticos que podem aumentar a secreção de insulina e reduzir a liberação de glucagon⁶⁵.

9.1 AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1

Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon podem aumentar a secreção de insulina, inibir a produção de glucagon e reduzir o peso. Os inibidores de SGLT2, também conhecidos como inibidores do cotransportador-2 de sódio-glicose, são agentes farmacêuticos que reduzem os níveis de glicose no sangue, facilitando a excreção de glicose pelos rins. Além disso, foi demonstrado que esses inibidores têm impacto positivo na redução de eventos cardiovasculares^{3,6}.

9.2 ESTRATÉGIAS PARA REDUZIR O RISCO CARDIOVASCULAR

Recomenda-se a administração de aspirina em baixas doses para prevenção primária de eventos cardiovasculares em indivíduos com diabetes que apresentam risco alto. No contexto da prevenção secundária, pode ser aconselhável considerar a terapêutica antiplaquetária dupla após um IM ou AVC⁶⁰. As estatinas, por sua vez, são amplamente reconhecidas como medicamentos de redução dos níveis de colesterol LDL e do risco cardiovascular. Geralmente, é recomendado prescrever terapia com estatinas de alta intensidade para indivíduos com diabetes e diagnóstico confirmado de doença cardiovascular⁶¹.

9.3 AGENTES HIPOLIPEMIANTE ADICIONAIS

Nos casos em que a terapia com estatinas não é bem tolerada ou não produz resultados satisfatórios, podem ser considerados agentes hipolipemiantes alternativos, como a ezetimiba ou os inibidores da PCSK9⁵⁸.

10. DIREÇÕES FUTURAS

Estudos recentes contribuíram para uma compreensão mais abrangente dos mecanismos fisiopatológicos que estabelecem uma conexão entre diabetes e complicações cardiovasculares. Pesquisas recentes elucidaram o papel significativo que a inflamação crônica e as respostas imunológicas desempenham no desenvolvimento da aterosclerose diabética. Os resultados da pesquisa sugerem que o direcionamento estratégico de vias inflamatórias específicas tem o potencial de mitigar o risco cardiovascular⁵².

A influência do microbioma intestinal na saúde cardiovascular em pacientes com diabetes está sendo investigada por pesquisas emergentes sobre o microbioma e o eixo intestino-coração. Observou-se que a presença de disbiose intestinal e metabólitos microbianos contribui para a inflamação e

o desenvolvimento de aterosclerose. A epigenética é um campo de estudo que investiga as diversas modificações que ocorrem no DNA, como metilação do DNA e acetilação de histonas. Descobriu-se que essas modificações impactam significativamente o desenvolvimento de complicações cardiovasculares associadas ao diabetes. A compreensão das alterações epigenéticas tem o potencial de abrir caminho para estratégias terapêuticas inovadoras⁵⁵⁻⁵⁸.

REFERÊNCIAS

1. Khatri M, Kumar S, Mahfooz K, et al. Clinical outcomes of polymer-free versus polymer-coated drug-eluting stents in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15:e38215.
2. Jyotsna F, Mahfooz K, Patel T, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of Finerenone therapy in patients with cardiovascular and chronic kidney diseases in type 2 diabetes mellitus. *Cureus*. 2023;15:e41746.
3. Patel T, Nadeem T, Shahbaz U, et al. Comparative efficacy of direct oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin in cancer-associated thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15:e41071.
4. Mohamad T, Jyotsna F, Farooq U, et al. Individualizing medicinal therapy post heart stent implantation: tailoring for patient factors. *Cureus*. 2023;15:43977.
5. Jyotsna F, Ahmed A, Kumar K, et al. Exploring the complex connection between diabetes and cardiovascular disease: analyzing approaches to mitigate cardiovascular risk in patients with diabetes. *Cureus*. 2023;15.
6. Sugandh F, Chandio M, Raveena F, et al. Advances in the management of diabetes mellitus: a focus on personalized medicine. *Cureus*. 2023;15:43697.
7. Jyotsna F, Mahfooz K, Sohail H, et al. Deciphering the dilemma: anticoagulation for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Cureus*. 2023;15:e43279.
8. Patel T, Nageeta F, Sohail R, et al. Comparative efficacy and safety profile of once-weekly Semaglutide versus once-daily Sitagliptin as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2023;55:2239830.

9. Kumar S, Khatri M, Memon RA, et al. Effects of testosterone therapy in adult males with hypogonadism and T2DM: A meta-analysis and systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16:102588.
10. Kumari K, Kumar R, Memon A, et al. Treatment with testosterone therapy in type 2 diabetic hypogonadal adult males: a systematic review and meta-analysis. *Clin Pract.* 2023;13:454-69.
11. Amiel SA, Aschner P, Childs B, et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:385-96.
12. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21:21.
13. Archundia Herrera MC, Subhan FB, Chan CB. Dietary patterns and cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes. *Curr Obes Rep.* 2017;6:405-13.
14. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(5):S35-42.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
16. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A; PROactive Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care.* 2004;27:1647-53.
17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.
18. Patel A, Chalmers J, Poulter N. ADVANCE: Action in diabetes and vascular disease. *J Hum Hypertens.* 2005;19(1):S27-32.
19. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
20. Chawla A, Chawla R, Bhasin GK, Soota K. Profile of adolescent diabetics in North Indian population. *J Clin Diabetol.* 2014;1:1-3.

21. Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: Pathophysiology and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:781-91.
22. Al-Wakeel JS, Hammad D, Al Suwaida A, Mitwalli AH, Memon NA, Sulimani F. Microvascular and macrovascular complications in diabetic nephropathy patients referred to nephrology clinic. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20:77-85.
23. Matheus AS, Gomes MB. Early aggressive macrovascular disease and type 1 diabetes mellitus without chronic complications: A case report. *BMC Res Notes.* 2013;6:222.
24. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215–2222.
25. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, et al. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: The EpiDREAM cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:755–764.
26. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation.* 2016;133:2459–2502.
27. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6:1–7.
28. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:83.
29. Sharma A, Green JB, Dunning A, et al. Causes of death in a contemporary cohort of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the TECOS trial. *Diabetes Care.* 2017;40:1763–1770.
30. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, et al. Type 2 diabetes as a ‘coronary heart disease equivalent’: An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care.* 2005;28:2901–2907.

31. Ballotari P, Ranieri SC, Luberto F, et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: A population-based study (Italy). *Int J Endocrinol*. 2015;2015:914057.
32. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:946–953.
33. Carson AP, Tanner RM, Yun H, et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol*. 2014;24:581–587.
34. Hiramoto JS, Katz R, Weisman S, et al. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000651.
35. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329–1340.
36. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105–113.
37. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes*. 2015;6:961–969.
38. Hewitt J, Castilla Guerra L, Fernandez-Moreno Mdel, C C, et al. Diabetes and stroke prevention: A review. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:673187.
39. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, et al. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1704–1716.
40. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6:1–7.
41. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*. 2018;122:624–638.
42. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035–2038.

43. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, et al. Intensive glycemc control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: Evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J.* 2011;162:938–948.
44. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379:633–644.
45. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, et al. The global burden of diabetes and its complications: An emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:S3–S8.
46. Rodriguez-Gutierrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: Our evolving faith in the face of evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9:504–512.
47. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:431–437.
48. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580–591.
49. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393:31–39.
50. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63:225–232.
51. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: A meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care.* 2016;39:1643–1649.
52. Archundia Herrera MC, Subhan FB, Chan CB. Dietary patterns and cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes. *Curr Obes Rep.* 2017;6:405-13.
53. Luo F, Das A, Chen J, Wu P, Li X, Fang Z. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:54.

54. Yamagishi SI, Nakamura N, Matsui T. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. *J Diabetes*. 2017;9:141-8.
55. Koskinas K, Melmer A, Steiner N, Gübeli A, Wilhelm M, Laimer M. Diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular disease in people with diabetes and prediabetes. *Praxis*. 2021;110:37-47.
56. Szuszkiewicz-Garcia MM, Davidson JA. Cardiovascular disease in diabetes mellitus: risk factors and medical therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:25-40.
57. Zitouni K, Steyn M, Earle KA. Residual renal and cardiovascular disease risk in conventionally-treated patients with type 2 diabetes: the potential of non-traditional biomarkers. *Minerva Med*. 2018;109:103-15.
58. Jiménez-Cortegana C, Iglesias P, Ribalta J, et al. Nutrients and dietary approaches in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13:10.
59. Meier M, Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:859-71.
60. Kengne AP. The ADVANCE cardiovascular risk model and current strategies for cardiovascular disease risk evaluation in people with diabetes. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24:376-81.
61. Pillarisetti S. Thematic issue-topic--diabetic cardiovascular disease--an unmet medical need: emerging targets and therapies-introduction to the special issue. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2012;10:185-9.
62. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37:2843-63.
63. Bancks MP, Akhabue E, Rana JS, Reis JP, Schreiner PJ, Yano Y, Lewis CE. Sex differences in cardiovascular risk factors before and after the development of type 2 diabetes and risk for incident cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108334.
64. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21:21.

65. Delorme S, Chiasson JL. Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:184-9.

66. Roussel R, Steg PG, Mohammedi K, Marre M, Potier L. Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2 diabetes: A perspective on glucose-lowering interventions. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:238-44.