

I Posicionamento Brasileiro em Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus*

I Brazilian Position Statement on Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus

Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia pelos autores

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; diabetes *mellitus*; sobrepeso; obesidade; adultos; risco cardiovascular.

CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

Define-se Hipertensão Arterial (HA) quando os valores da Pressão Arterial (PA) sistólica são iguais ou maiores que 140 mmHg e/ou 90 mmHg para PA diastólica, em pelo menos duas ocasiões distintas, em presença ou não de Diabetes *Mellitus* (DM).¹

O diagnóstico de DM é confirmado através do achado de glicemia plasmática em jejum ≥ 126 mg/dL em duas dosagens, e/ou glicemia ≥ 200 mg/dL após sobrecarga com 75 g de dextrosol, e/ou glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL na presença de sintomas inequívocos de diabetes e/ou, mais recentemente, hemoglobina glicada pelo método HPLC $\geq 6,5\%$ em duas amostras.²

HA e DM representam importantes problemas de saúde pública e frequentemente coexistem na prática clínica. Na atualidade, observa-se uma tendência ao aumento das prevalências de HA e DM, possivelmente relacionado ao crescimento da população de idosos e das taxas de sobrepeso e obesidade.³

Segundo a International Diabetes Federation, existiam 285 milhões de diabéticos no mundo em 2010 e a projeção é de que, em 2030, sejam 438 milhões, sendo 90% dos casos de DM tipo 2. O impacto dessa situação em países em desenvolvimento é imenso.⁴

A associação entre HA e DM foi inicialmente descrita na década de 1970, observada em ambos os sexos e em qualquer faixa etária. A prevalência de HA é duas a três vezes maior em diabéticos que na população geral,⁵ e cerca de 70% dos diabéticos são hipertensos.^{3,6} Uma meta-análise envolvendo 102 estudos prospectivos e 698.782 indivíduos mostrou que a presença de DM aumenta em duas vezes o risco de Doença Arterial Coronariana (DAC), Acidente Vascular Encefálico (AVE) e morte CV. Segundo essa meta-análise, 10% das mortes CV em países desenvolvidos podem ser atribuídas à presença de DM.⁷

A coexistência das duas condições aumenta substancialmente o risco de Infarto Agudo do Miocárdio(IAM), AVE e mortalidade por todas as causas, bem como o risco de Insuficiência Cardíaca (IC), Doença Renal (DR) e complicações microvasculares.⁸

ORIGEM DA HIPERTENSÃO NO DM

A hiperglicemia crônica e, consequentemente, a resistência a insulina associada podem levar a HA por vários mecanismos fisiopatológicos não totalmente conhecidos. Observações *in vitro* mostram que a insulina pode estimular diretamente a atividade do sódio potássio adenosina trifosfatase e vários canais e bombas iônicas, aumentando a concentração intracelular de íons, sendo o aumento de cálcio intracelular um importante determinante de vasoconstrição. Também se sabe que níveis elevados de leptinacausam aumento da atividade do sistema nervoso simpático, que leva ao aumento do débito cardíaco e da resistência vascular periférica. O excesso de insulina também é capaz de reduzir a natriurese, por mecanismo tubular renal direto, levando a um acúmulo de sal e água. A HA sal resistente é comum nesses pacientes.^{9,10}

O fator atual e mais relevante descrito como causador da HA em diabéticos tem sido o estresse oxidativo, decorrente da hiperatividade de metaloproteinases em pacientes com síndrome metabólica e DM. Isso leva a uma redução de produção e de atividade de substâncias vasodilatadoras protetoras, como o óxido nítrico. Peróxidos de hidrogênio que são substratos e cofatores do metabolismo dessas metaloproteínas criam no microambiente subendotelial a ativação de vasoconstritores potentes pela ativação local do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) e, finalmente, aumento da concentração local de angiotensina II.¹¹

Todos esses mecanismos de forma integrada, em um ambiente hostil de maior risco, são adjuvantes não somente para gênese da hipertensão arterial, mas também para o desenvolvimento de doenças CV, em razão do processo de disfunção endotelial inicial até a gênese de placas de ateromas.

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

Desde 1980, as evidências mostram que a presença de DM confere risco aumentado de morte CV morte cardiovascular tanto em homens quanto em mulheres.¹⁰ Esses estudos mostraram que de modo isolado ou associado a outras doenças CV, como HA e dislipidemia, a DM está intimamente relacionada ao aumento da incidência da doença aterosclerótica.¹¹

Estudos de desfechos realizados na última década também encontraram na associação entre HA e DM um aumento significativo da incidência de eventos CV fatais e não fatais, o que determinou a adoção de condutas específicas ao longo do tempo para minimizar o risco nesse grupo de pacientes.¹²

Nesse contexto, em indivíduos diabéticos, mesmo com PA considerada normal, há um aumento moderado do risco CV, e na vigência de HA estabelecida o risco será alto ou muito alto (Tabela 1).¹

AValiação CLÍNICA E LABORATORIAL

A avaliação clínica e laboratorial segue o mesmo conjunto de investigações realizadas no hipertenso sem a presença de DM, acrescido de alguns pontos adicionais.¹

A história clínica é importante para a verificação do tempo de evolução das doenças, a busca de outros fatores de risco CV associados, a investigação de drogas que possam elevar adicionalmente a pressão, a presença de hábitos de vida que possam agravar o quadro clínico, a detecção de lesões de órgãos alvo e a eventual presença de doença CV estabelecida. Da mesma forma, o exame físico deve ser completo e cuidadoso, também em busca de indícios de hipertensão secundária, lesões de órgãos alvo e eventuais sinais de doença cardiovascular.¹³

A PA deve ser sistematicamente medida nas posições supina e ortostática pela possibilidade de maior ocorrência de hipotensão postural. A medida da Circunferência da Cintura (CC) para a avaliação da obesidade visceral adiciona valor à investigação inicial (valores normais ≤ 88 cm para mulheres e ≤ 102 cm para homens). O exame de fundo de olho tem indicação especial, pois terá utilidade tanto para a detecção de alterações relacionadas ao DM quanto daquelas dependentes da própria hipertensão.¹⁴

A avaliação laboratorial preconizada inicialmente para todos os hipertensos deve ser mantida, com a realização de: análise de urina; dosagem de potássio plasmático; creatinina plasmática; glicemia de jejum; perfil lipídico; ácido úrico e eletrocardiograma.

Além desses exames, está indicada a realização de: a) ecocardiograma para melhor avaliação da massa e função ventricular; b) teste ergométrico para avaliação de capacidade funcional e presença de eventual alteração isquêmica subclínica; c) pesquisa de microalbuminúria que pode ser feita inicialmente por meio da medição em duplicata da razão albumina/creatinina em amostra de urina isolada. Se disponível, deve ser realizado o ultrassom de carótidas que poderá indicar alteração vascular incipiente pela presença de espessamento médio-intimal de carótida ($> 0,9$ mm) ou até a presença de placa ateromatosa.^{15,16}

Exames adicionais dirigidos a cada órgão ou aparelho poderão ser indicados na dependência do encontro de alterações específicas.

Os exames para seguimento do diabetes devem obviamente ser realizados rotineiramente. Estão indicados com essa finalidade, além da glicemia de jejum, a avaliação da glicemia pós-prandial e a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1C).¹⁷

ALTERAÇÕES RENAIIS

HA e o DM somam mais de 50% das causas de Doença Renal Crônica (DRC). O rim atua como vítima dos processos específicos sistêmicos acarretados por DM e HA. Aproximadamente 5 a 20% dos pacientes com DM podem apresentar albuminúria no momento do diagnóstico.

Em fases iniciais as lesões vasculares geralmente são discretas; porém, com a evolução, as lesões se tornam mais severas. Cerca de um terço a metade dos pacientes com DM apresenta um paralelismo entre manifestação clínica e alterações patológicas renais.¹⁸

Entre os mecanismos envolvidos, a hiperfiltração glomerular pode causar acúmulo de matriz extracelular, por vias que aumentam a expressão de TGF- β . A hiperfiltração glomerular é capaz de estimular os SRAA, proteinoquinase C, além do TGF- β . Esses fatos explicam porque medicamentos que bloqueiam o SRAA apresentam efeitos benéficos adicionais além do efeito anti-hipertensivo.¹⁹

Antecedendo a era dos anti-hipertensivos efetivos, a proteinúria ocorria em 40% dos pacientes e mais de 18% evoluíam para DRC terminal. Albuminúria estava presente em 15% a 30% dos casos, poucos pacientes evoluíam com proteinúria ao redor de 500 mg/dia e alguns, com níveis nefróticos. Elevação dos níveis séricos de creatinina ocorre em 10% a 20% dos pacientes e o risco é maior em afro-americanos e idosos, portadores de HA

Tabela 1. Risco adicional do paciente diabético de acordo com os níveis pressóricos.

PA	normal	limítrofe	estágio 1	estágio 2	estágio 3
risco	moderado	Alto	alto	alto	muito alto

Modificado da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial

predominante sistólica (> 160 mmHg). Em 2 a 5% a progressão para falência renal ocorria nos 10 a 15 anos subsequentes.²⁰

ALTERAÇÕES CEREBRAIS

A doença cerebral é a principal causa de morbidade no paciente diabético, e o Acidente Vascular Encefálico (AVE) é o responsável por 20% das mortes entre os diabéticos.²¹ Existe uma associação direta entre PA e mortalidade por AVE entre diabéticos e não diabéticos. Essa associação aumenta com o avanço da idade.²² Um grande estudo observacional demonstrou uma chance duas vezes maior de AVE ao longo de 19 anos de seguimento naqueles com a associação de DM e HA, quando comparados a indivíduos apenas hipertensos.²³

Os diabéticos têm um maior risco de demência, incluindo a doença de Alzheimer. Mesmo os diabéticos sem demência apresentam pior desempenho em testes cognitivos comparados com indivíduos sem DM.²⁴ Por sua vez, diabéticos hipertensos contam com maior probabilidade de apresentar déficits cognitivos do que diabéticos normotensos.²⁵ A identificação e o tratamento precoce desses indivíduos podem ter impacto não só na qualidade de vida, mas também na melhor adesão aos tratamentos prescritos.

DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

A Doença Arterial Periférica (DAP) pode acometer diferentes territórios vasculares. No DM a DAP é mais frequentemente distal, femoropoplíteia e tibial, ao passo que em HA, tabagismo e hipercolesterolemia, há acometimento preferencialmente proximal, aortoilíaco e femoral.²⁶ Cerca de 65% dos portadores de alguma forma de disglícemia apresentam DAP.²⁷ No Brasil, 12 a 20% dos portadores de DAP de Membros Inferiores (MMII) são portadores de DM e o risco de homens diabéticos desenvolverem DAP é 6,6 vezes maior que nos não diabéticos.²⁸ As principais causas de DAP identificadas no registro norte-americano REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) foram DM e HA, em hispânicos e afro-americanos, ao passo que entre caucasianos foi a hipercolesterolemia. O estudo BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*) demonstrou que a duração do DM e a presença de micro/macroalbuminúria são importantes preditivos da gravidade da DAP e de insuficiência ventricular esquerda em pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC).²⁹ O estudo PAMISCA encontrou 42,6% de DAP em hipertensos com síndrome coronariana aguda. A mortalidade entre aqueles com DAP foi maior (2,3 *versus* 0,2%; $p < 0,01$).³⁰ A hipertrofia ventricular esquerda atinge até 50% dos pacientes com DAP conferindo-lhes pior prognóstico.³¹

A propedêutica para DAP de MMI engloba: (a) Índice Tornozelo Braquial (ITB - importante em diabéticos na fase

assintomática da DAP, para identificar indivíduos com alto risco de amputação); (b) teste ergométrico de esteira (especialmente útil em diabéticos com sintomas atípicos de MMII ou ITB normal no claudicante); (c) *duplex scan* arterial de MMII (localiza e quantifica lesões arteriais, além de analisar a perviedade de enxertos ou *stents*); (d) angiorressonância magnética; (e) angiotomografia computadorizada; (f) cineangiografia (avaliação para revascularização).^{32,33}

DOENÇA CARDÍACA

Os pacientes hipertensos têm um risco maior de desenvolver alterações cardíacas; entretanto, na associação com o DM, essas alterações são mais intensas e precoces.³⁴

Estudos mostraram que alterações nas células miocárdicas, nos capilares, e no interstício, que levam a disfunção sistólica e/ou diastólica, são muito mais pronunciadas em diabéticos com história de hipertensão.³⁵ Tanto o diabetes quanto a resistência à insulina levam a alterações nos mecanismos biomoleculares e estruturais. A incapacidade do miocárdio em metabolizar os piruvatos resulta em acumulação lipídica no músculo cardíaco e diminuição na captação da glicose pelos miócitos.³⁶ A hiperinsulinemia também está associada com o aumento dos níveis de ácidos graxos livres, aumento da atividade simpática, que são fatores que levam a hipertrofia cardíaca e a acúmulo de triglicérides intracelulares.³⁷ Porém, essas cadeias fisiopatológicas são acentuadamente exacerbadas quando os níveis pressóricos estão elevados, desencadeando outros mecanismos paralelos indutores de hipertrofia, fibrose e apoptose. Participa acentuadamente o estresse oxidativo, que promove expressão anormal dos genes e alterações na transdução do sinal, levando a morte de miócitos.³⁸ Outros distúrbios participam na agressão ao miocárdio, e entre eles a neuropatia autonômica e a disfunção mitocondrial comum ao diabetes são fatores adjuvantes na redução da formação de energia para um desempenho adequado do coração.³⁹ Esses aspectos de lesão cardíaca são os caminhos iniciais para o pleno desenvolvimento de miocardiopatia, com todos os atributos da insuficiência cardíaca.⁴⁰

METAS PRESSÓRICAS, GLICÊMICAS E LIPÍDICAS

As metas pressóricas recomendadas pela VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão¹ são de 130/80 mmHg, independentemente da presença de complicações micro ou macrovasculares. Reduções mais rigorosas não demonstraram benefícios nessa população e não são recomendadas.⁴¹

As metas glicêmicas recomendadas pelas diferentes sociedades científicas^{3,6} incluem o controle da glicemia de jejum, glicemia pós-prandial e da HbA1C.^{2,42} Diferentes sociedades científicas divergem em relação a esses valores e sugere-se uma

individualização conforme idade, presença de comorbidades, expectativa de vida e variabilidade da glicemia.^{2,42} As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes⁶ recomendam os seguintes valores:

Glicemia pré-prandial (mg/dL): < 110 (tolerável até 130)
Glicemia pós-prandial (mg/dL): < 140 (tolerável até 160)
HbA1c (%): < 7

Metas mais rígidas de HbA1C (6 a 6,5%) podem ser preconizadas em grupos especiais: curta duração da doença, longa expectativa de vida e na ausência de doença CV, desde que seguro ao paciente, e que não haja risco de hipoglicemia, pois recentemente tem sido reconhecida a importância da memória metabólica e da variabilidade glicêmica nas complicações da doença. Por outro lado, metas menos rígidas de HbA1C (7,5 a 8%) são toleradas em idosos, pacientes com hipoglicemias frequentes, curta expectativa de vida, complicações cardiovasculares significativas e em pacientes com metas difíceis de serem atingidas mesmo após a utilização efetiva de múltiplos agentes, incluindo a insulina.^{12,42}

As metas lipídicas na população diabética também diferem conforme recomendação de diferentes sociedades científicas (Tabela 2).

Já nos hipertensos, deve-se avaliar o risco CV individual e a orientação deve ser semelhante à população geral com relação à meta lipídica. Entretanto, a Diretriz Europeia⁴³ considera que fatores de risco clássicos de grande expressão, entre os quais se insere a hipertensão grave, constitui condição de alto ou muito alto risco para morte CV, merecendo apropriada meta de LDL-c (< 100 mg/dL), mesmo em prevenção primária da doença CV e sem DM.

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO NO DIABETES MELLITUS E HIPERTENSÃO ARTERIAL

O tratamento não medicamentoso da HA no diabético constitui-se basicamente em: redução do peso corporal, dieta

hipossódica, exercícios físicos regulares, dieta rica em frutas e vegetais (dieta DASH), abandono do fumo e do consumo de álcool e tratamento da apneia obstrutiva do sono. A redução do peso é recomendada para todas as faixas etárias.⁴⁶ A diminuição da circunferência abdominal com a redução de peso se relaciona com o melhor controle da pressão arterial e de alguns parâmetros metabólicos como os lípidos e a glicemia.⁴⁷ Alguns inibidores do apetite podem induzir aumento na pressão arterial, podendo, portanto, ser utilizados com cautela. Em pacientes com obesidade grave, a cirurgia bariátrica reduz a mortalidade e diminui a pressão arterial, bem como está associada a melhor controle do diabetes.⁴⁸

A eficácia da redução do conteúdo de sal na dieta em população específica de diabéticos não é conhecida, sendo as indicações nessa população baseadas nos estudos que incluíram hipertensos diabéticos e não diabéticos.

Uma dieta com baixo teor de sódio promove rápida e importante redução de PA em hipertensos resistentes.⁴⁹ Apesar das diferenças individuais de sensibilidade, mesmo modestas reduções na quantidade de sal são, em geral, eficazes em reduzir a PA. A necessidade diária de sódio para os seres humanos é a contida em 5 g de cloreto de sódio ou sal de cozinha. O consumo médio do brasileiro corresponde ao dobro do recomendado.⁴⁹

Naqueles pacientes que consomem álcool regularmente em alta dose é recomendável o aconselhamento para retirada total do consumo de álcool, visto que há interferência não somente no controle da pressão arterial, mas, especialmente, na glicemia.

Os exercícios aeróbios (isotônicos) complementados com exercícios resistidos diminuem a pressão arterial, sendo indicados não somente para o tratamento, como também para a prevenção da hipertensão arterial.⁵⁰ A quantidade de exercícios recomendada é de pelo menos cinco vezes por semana, 30 minutos de atividade física moderada de forma contínua ou acumulada.

Tabela 2. Metas lipídicas e recomendações para a população hipertensa e diabética.

DM1 e microalbuminúria ou doença renal crônica*	Redução de LDL-C em pelo menos 30% (de forma independente ao valor basal de LDL-C)
DM2 COM doença CV ^{*,1,†,§} ou doença renal crônica*	LDL-C < 70 mg/dL (meta primária) ^{*,†,§} Colesterol não HDL < 100 mg/dL e Apo B < 80 mg/dL (metas secundárias)*
DM2 SEM doença CV com idade > 40 anos e pelo menos 1 fator de risco clássico ou marcador de lesão de órgão-alvo*	LDL-C < 70 mg/dL (meta primária) Colesterol não HDL < 100 mg/dL e Apo B < 80 mg/dL (metas secundárias)
DM2 SEM doença CV com idade < 40 anos ou ausência de fatores ou marcadores de risco CV*	LDL-C < 100 mg/dL (meta primária) Colesterol não HDL < 130 mg/dL e Apo B < 100 mg/dL (metas secundárias)
HDL-c (valores normais)	≥ 50 mg/dL (mulheres) ≥ 40 mg/dL (homens)
TG	< 150 mg/dL

Modificado das *Recomendações da European Society of Cardiology (ESC) e European Atherosclerosis Society (EAS);⁴³ ¹Recomendações da American Diabetes Association (ADA);² [†]Recomendações da American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE);⁴⁴ [§]Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)⁶ e da Sociedade Brasileira de Cardiologia.⁴⁵

O uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) é o tratamento de escolha para os pacientes com apneia/hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) grave. Esse procedimento melhora os episódios de apneia/hipopneia e auxilia na correção dos distúrbios metabólicos (glicemia). Há indícios de que o uso desse dispositivo possa contribuir para o controle da pressão arterial, para o descenso da pressão durante o sono, para melhora da qualidade de vida e na redução dos desfechos cardiovasculares clinicamente relevantes.⁵¹ A ingestão de álcool piora os episódios de apneia/hipopneia.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DAS DISLIPIDEMIAS

Nos diabéticos, as dislipidemias habitualmente encontradas são hipertrigliceridemia, redução do HDL-C e aumento de partículas de LDL pequenas e densas. Os níveis absolutos de LDL-C, no entanto, são similares nos diabéticos e na população em geral.⁴⁵ No paciente hipertenso, não há particularidade no tipo de dislipidemia. Embora, com certa frequência não se encontrem níveis elevados de LDL-C, o tratamento está indicado para se atingir metas relacionadas ao risco elevado de eventos CV para os hipertensos com DM.

A estatina deve ser o medicamento de escolha para tratamento da hipercolesterolemia, enquanto os fibratos devem ser os fármacos preferíveis em situações de hipertrigliceridemia grave. Outras medicações disponíveis seriam niacina e ácidos graxos ômega-3 para tratamento adjuvante da hipertrigliceridemia e sequestradores de ácidos biliares e ezetimiba para tratamento da hipercolesterolemia.

Meta-análise de estudos com estatinas mostrou que para cada redução de 39 mg/dL de LDL-C observa-se redução de 12% na mortalidade total e de 19% na mortalidade CV.⁵² O risco de eventos coronarianos também se reduz em 23% e o risco de AVE, em 17%.² Maior redução de LDL-C reduz os principais desfechos cardiovasculares em até 50%.⁵³ Meta-análise avaliando o tratamento da dislipidemia com estatinas em pacientes diabéticos mostrou redução de mortalidade global e cardiovascular e também de desfechos cardiovasculares, de maneira semelhante à população não diabética.⁵⁴

Assim, as estatinas se mostram fármacos efetivos para tratamento da dislipidemia em pacientes hipertensos ou diabéticos, apesar de recente alerta do FDA⁵⁵ à sua prescrição, por causa do aumento de risco de diabetes. A pequena incidência de diabetes foi praticamente restrita a pacientes com disglucemia prévia, como os pré-diabéticos e as modificações glicêmicas foram discretas, mesmo entre os diabéticos. Com relação aos fibratos, meta-análise publicada no ano de 2010⁵⁶ mostrou redução de risco de evento cardiovascular global de 10% e de evento coronariano de 13%, mas não existem dados específicos de meta-análise do uso de fibratos em população exclusiva diabética ou hipertensa. O estudo ACCORD Lipid⁴¹ envolveu diabéticos que receberam tratamento com sinvastatina associado com placebo ou fenofibrato. Nesse estudo, não houve redução de desfechos cardiovasculares com a associação de fenofibrato à sinvastatina. Mas, análise de subgrupos desse estudo evidenciou que indivíduos com níveis de triglicérides acima de 204 mg/dL concomitante a níveis de HDL-C abaixo de 34 mg/dL tiveram benefício como uso de fenofibrato. Outro grande estudo que envolveu diabéticos foi o estudo FIELD,⁵⁷ que demonstrou redução de 24% de infarto não fatal, 21% de revascularização coronariana e 11% de eventos cardiovasculares globais. Nenhum desses estudos, no entanto, comprovou redução de mortalidade. Não existem, até o momento, estudos que avaliaram fibratos em população exclusivamente hipertensa, mas são considerados fármacos seguros, quando indicados, para o tratamento das dislipidemias.⁵⁸

As metas terapêuticas, conforme recomendação nas diretrizes,^{42,59} são diferentes para indivíduos diabéticos. A Tabela 3 dispõe das indicações das estatinas em diabéticos.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO DIABETES MELLITUS NO PACIENTE HIPERTENSO

O algoritmo para o tratamento do DM é atualizado anualmente pela American Diabetes Association (ADA)⁵⁹ e, de acordo com o último posicionamento, recomenda-se metformina como fármaco de escolha desde que bem tolerado e na ausência de contraindicações.⁶⁰ Caso em três meses não se tenha obtido controle glicêmico efetivo, a associação de outros medicamentos

Tabela 3. Indicações de estatinas em diabéticos.

Recomendações

Indicação de estatina para DM **COM** doença CV
(independentemente dos níveis basais de LDL-c)*.[†]

Indicação de estatina para DM **SEM** doença CV

- Idade > 40 anos + um fator de risco (independentemente dos níveis basais de LDL-c)*
- Idade > 40 anos e LDL-c > 130 mg/dL[†]
- Idade < 40 anos + presença de outros fatores de risco CV ou longa duração de DM e LDL-c > 100 mg/dL*.[†]

Modificado de *Recomendações da American Diabetes Association (ADA).⁵⁹

[†]Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).⁴²

faz-se necessária. A escolha do segundo fármaco deverá levar em consideração idade do paciente, expectativa de vida, complicações do DM, comorbidades significativas, tempo de doença, necessidade de controle de peso, risco de hipoglicemia e recursos disponíveis, sendo o custo um verdadeiro limitante. Associação de fármacos pode ser prescrita já ao diagnóstico, quando níveis glicêmicos mais elevados estiverem presentes.⁶¹ Como terapia de segunda escolha, temos as tiazolidinedionas, representadas pela pioglitazona, os inibidores da DPP-4 (inibidores da dipeptidyl peptidase-4), os agonistas do GLP-1 (glucagon-like peptide-1), as sulfonilureias, além da insulina.⁶² As glinidas e os inibidores da alfa glicosidase, representados pela acarbose, também representam opções menos validadas para tratamento do DM. Caso em três meses não ocorra bom controle glicêmico, devem-se associar fármacos e/ou insulina basal para se permitir melhor e rápido controle glicêmico e, caso isso não aconteça em três meses, a opção por terapia insulínica de múltiplas doses pode se fazer necessária. Conforme o posicionamento de 2012 da ADA/EASD, a escolha da terapêutica deve ser individualizada.⁶³

A modificação do estilo de vida é capaz de promover redução de HbA1C semelhante ao uso de metformina ou sulfonilureia, da ordem de 1 a 2%. A monoterapia nem sempre é suficiente para o controle da hiperglicemia, assim como na HA a associação de diferentes fármacos é necessária para atingir um controle adequado da glicemia e da hemoglobina glicada (Figura 1).¹²

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO DIABETES MELLITUS

Em pacientes com DM e HA, o principal determinante dos benefícios cardiovasculares das medicações anti-hipertensivas é o nível de pressão atingido com o tratamento.⁶⁴ Embora o papel do controle da pressão arterial seja inquestionável, um número crescente de estudos sugere que algumas combinações medicamentosas têm vantagens na proteção de rins, vasos e coração, além do controle da pressão por se.⁶⁴

Em pacientes diabéticos com PA entre 130 – 139 mmHg e 80-89 mmHg a ADA recomenda modificações do estilo de vida por um tempo máximo de três meses. São peças-chave tanto para redução da glicemia quanto para um controle adequado da pressão, sobretudo a perda ponderal em obesos, e devem ser recomendadas para todos os diabéticos hipertensos. Se nesse período não houver redução adequada da pressão, o tratamento medicamentoso deve ser iniciado.²

Se os níveis de pressão arterial estiverem $\geq 140/90$ mmHg, além de mudança de estilo de vida, o tratamento farmacológico deve ser iniciado imediatamente.^{1,59} Nessas condições sugere-se que a meta de PA seja 130/80 mmHg, reforçada pelos resultados

do estudo ACCORD.⁵⁹ Para essa meta ser atingida, é quase sempre necessário iniciar o tratamento anti-hipertensivo com dois ou mais fármacos de classes diferentes. Deve-se estratificar a presença de doença renal para se definir a melhor conduta.^{1,59}

Vários estudos têm demonstrado os benefícios dos Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) e dos Bloqueadores do Receptor da Angiotensina (BRA) em hipertensos diabéticos portadores de microalbuminúria (30 – 300 mg/24 h).⁶⁵ Essas classes são as de primeira escolha para o início do tratamento dos hipertensos diabéticos com alterações renais.

Em diabéticos sem nefropatia instalada, estudos como o ALLHAT⁶⁶ indicaram que outras classes de anti-hipertensivos além dos IECA, como diuréticos e Antagonistas dos Canais de Cálcio (ACC), têm efeito protetor similar em pacientes hipertensos e diabéticos, e podem ser usadas como primeira escolha para o tratamento nesse grupo de pacientes. Os BRA podem ser usados em pacientes que não toleram os IECA.¹

A VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão¹ recomenda que em pacientes diabéticos sem nefropatia, todos os agentes anti-hipertensivos podem ser utilizados; no entanto, a associação de bloqueadores do sistema renina-angiotensina com ACC pode ser vantajosa.⁶⁴

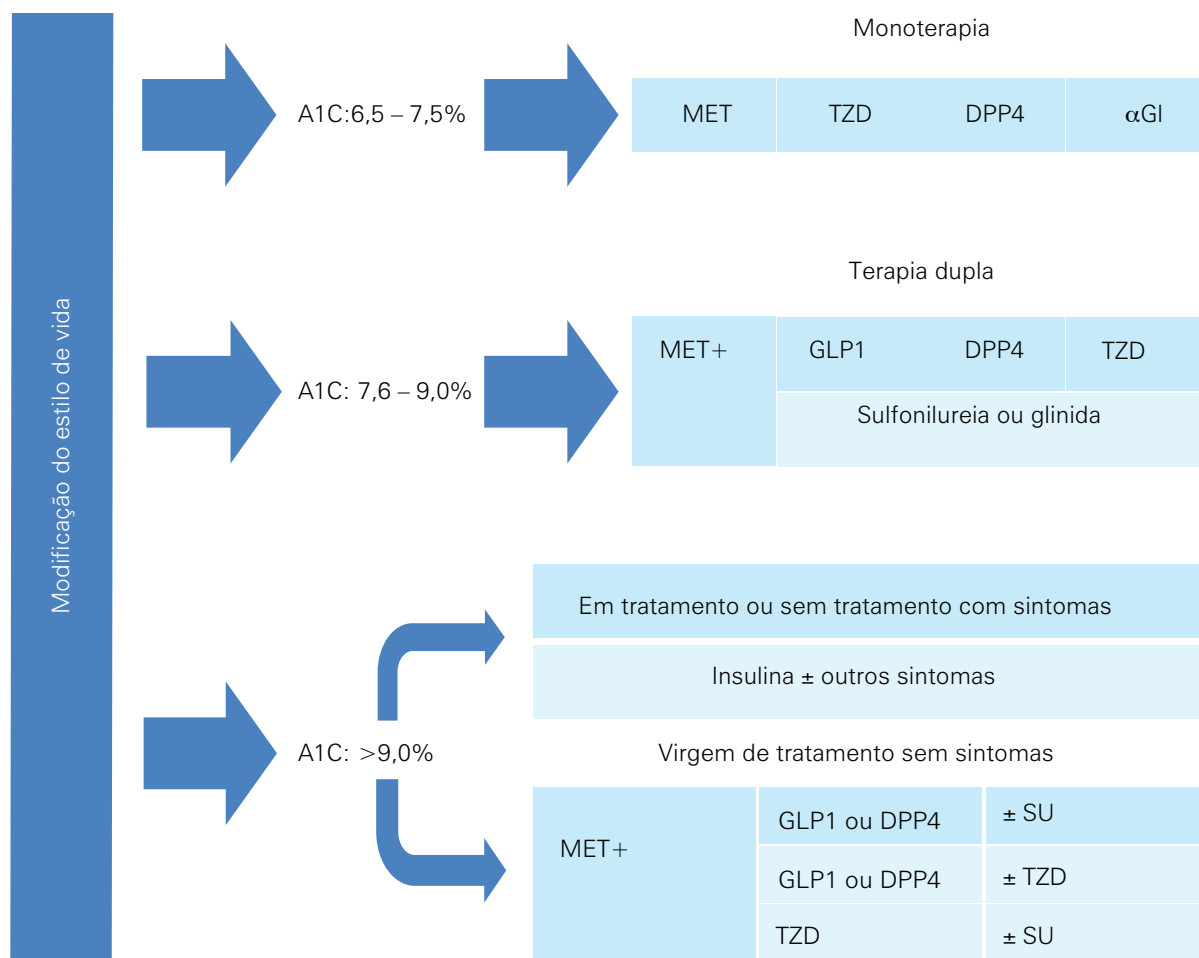
Na Tabela 4 estão resumidas as considerações essenciais para o uso das principais classes de anti-hipertensivos em pacientes diabéticos.

Recentemente destacou-se que algumas associações apresentam melhor perfil farmacológico que outras em DM, como a combinação de diuréticos com IECA, BRA ou ACC, a combinação de ACC e IECA ou BRA, e a combinação de ACC e betabloqueador.⁷²

Na Tabela 5 estão descritas as principais orientações para o tratamento de hipertensos com diabetes.

ANTIDIABÉTICOS ORAIS E RISCO CARDIOVASCULAR

A segurança cardiovascular das Tiazolidinedionas (TZD) tem sido questionada⁷³ e a rosiglitazona, isoladamente ou combinada, exibiu associação com infarto do miocárdio sem significância estatística quando comparada com a metformina.⁷⁴ O perfil de risco da pioglitazona parece mais favorável, possivelmente pela diminuição da inflamação na placa aterosclerótica, aumento do HDL-c e diminuição da proteína C-reativa de alta sensibilidade.⁷⁵ O documento da ADA/EASD aponta a metformina como droga útil na vigência de DAC, e a pioglitazona como modesta redutora de eventos cardiovasculares maiores e alertando para o aumento do risco de insuficiência cardíaca induzida por TZD em idosos com mais de 80 anos.⁷⁶ Na Tabela 6 estão relacionados os principais fármacos, suas vantagens e desvantagens.



MET: metformina; TZD: tiazolidinedionas; DPP4: dipeptidyl peptidase-4; αGI: alfa glicosidase; GLP1: glucagon-like peptide-1; SU: sulfonilureias; A1C: hemoglobina glicada.

Figura 1. Algoritmo para o controle glicêmico no Diabetes Mellitus.

ASPECTOS PECULIARES DA INTERVENÇÃO VASCULAR

Existem algumas peculiaridades nos pacientes com HA e DM, especialmente se os níveis pressóricos estiverem elevados no momento da intervenção acarretando aumento de complicações vasculares e não vasculares.

Em diabéticos, a doença arterial coronariana se manifesta de forma mais grave, com maior frequência de lesões multiarteriais, obstruções mais graves e difusas, menor calibre das artérias, maior prevalência de oclusões totais e de lesões de tronco, além de maior potencial trombogênico. Por esses motivos, embora a indicação de tratamento clínico, revascularização percutânea ou cirúrgica não seja substancialmente diferente entre diabéticos e não diabéticos, os resultados da revascularização percutânea são piores nos diabéticos, especialmente nos insulíndependentes e/ou com mau controle metabólico.

Enquanto o tratamento percutâneo de pacientes uniarteriais ou de baixa complexidade anatômica está claramente estabelecido na prática e substanciado por estudos que evidenciaram similaridade de resultados em comparação com o resultado cirúrgico, pacientes multiarteriais com anatomia complexa e risco clínico básico ainda têm a revascularização cirúrgica como recomendação primária de acordo com os estudos Syntax⁷⁷ e ARTS II.⁷⁸

A taxa de sucesso angiográfico dos procedimentos percutâneos eletivos é semelhante entre diabéticos e não diabéticos. No entanto, os pacientes diabéticos têm maior risco de eventos que os não diabéticos, incluindo maior risco de morte, característica também observada nos procedimentos cirúrgicos.

A hiperglicemia é situação que acentua a proliferação de células musculares lisas e fibroblastos que são marcadores histológicos do processo de reestenose. Influencia também

Tabela 4. Anti-hipertensivos em hipertensos diabéticos.

Classe de Anti-Hipertensivos	Considerações
Diuréticos	· Diuréticos em baixas doses - efetivos em paciente com DM. · Estudo SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) - clortalidona em baixas doses reduz taxas de eventos cardiovasculares em pacientes com DM.⁶⁷ · Estabilizam função renal.
IECA e BRA	· Diminuem albuminúria e progressão da doença renal em diabéticos.
Antagonistas da Aldosterona	· Reduzem proteinúria, pressão arterial e mortalidade em pacientes hipertensos diabéticos com ICC.⁶⁸
Antagonistas dos Canais de Cálcio	· Estudos (HOT, ALLHAT, Syst-Eur) demonstraram que os ACC reduzem taxas de eventos cardiovasculares e progressão da doença renal.^{66,69}
Antagonistas Alfa Adrenérgicos Central e Periférico	· Antagonistas alfa-adrenérgicos periféricos (doxazosina) não devem ser usados como primeira escolha (não tem efeito hipotensor tão eficaz⁶⁶ e estudos evidenciaram aumento de eventos CV).⁷⁰ · Alfabloqueadores - única classe de anti-hipertensivos que possui efeito positivo sobre sensibilidade a insulina. · Antagonistas alfa-adrenérgicos de ação central podem ser usados como hipotensores em pacientes com DM.
Betabloqueador	· Podem ser iniciados precocemente para aumentar cardioproteção.⁷¹

DM: Diabetes Mellitus.

Tabela 5. Orientações para o tratamento da hipertensão no diabetes.

Tratamento deve ser instituído rápida e efetivamente
Medidas não farmacológicas devem ser aplicadas e incentivadas
Na maioria dos pacientes iniciar o tratamento com dois agentes anti-hipertensivos
Atingir metas de redução da pressão arterial para níveis próximos de 130 x 80 mmHg, com ou sem proteinúria > 1 g/L
Redução da pressão arterial é o objetivo principal para minimizar riscos cardiovasculares (utilizar todas as classes de anti-hipertensivos disponíveis para esta finalidade)
Quando existe lesão renal, o bloqueio do sistema renina angiotensina é indicado
Uso de betabloqueadores apresenta efeito adicional de cardioproteção
Controle dos distúrbios metabólicos deve ser rigoroso, e o uso de aspirina deve ser feito sempre que possível

Tabela 6. Vantagens e desvantagens dos hipoglicemiantes orais.

Drogas	Vantagens	Desvantagens
Metformina	Não hipoglicemiante Não aumenta o peso Diminui eventos cardiovasculares	
Sulfonilureias de 2ª geração	Diminuem o risco microvascular	Hipoglicemiantes Aumentam o peso Atenuam o condicionamento isquêmico do miocárdio
Tiazolidinedionas	Não hipoglicemiantes Aumentam o HDL-colesterol	Aumentam o peso Causam edema/ICC
Pioglitazona	Diminui eventos cardiovasculares (?) Diminui os triglicerídeos	
Rosiglitazona		Aumenta o LDL-colesterol Aumenta a isquemia miocárdica?
Inibidores da dipeptidilpeptidase 4 (DPP4)	Não hipoglicemiantes	
Meglitinidas		Hipoglicemiantes Aumentam o peso Atenuam o condicionamento isquêmico do miocárdio
Acarbose	Diminui eventos cardiovasculares?	
Insulinas	Diminuem o risco microvascular	Hipoglicemiantes Aumentam o peso Injetáveis

*Adaptada de Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach (Position Statement of the American Diabetes Association [ADA] and European Association for the Study of Diabetes [EASD], 2012)¹²

negativamente na reatividade vascular, induzindo disfunção endotelial e plaquetária. Portanto, o controle metabólico rigoroso deve ser a norma.

A utilização de *stents* farmacológicos em diabéticos reduz significativamente a frequência de reestenose. Embora em grandes ensaios clínicos não tenha reduzido a frequência de morte ou infarto na população geral. Alguns registros e subestudos têm demonstrado redução desses eventos em diabéticos.⁷⁹

Merecem atenção especial os pacientes diabéticos com disfunção renal. Em casos eletivos, adequada hidratação antes do procedimento, utilização do menor volume de contraste possível, além de contrastes com baixa osmolaridade ou isosmolares devem ser a regra com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de nefrotoxicidade induzida por contraste. A administração de metformina deve ser suspensa 48 horas antes do procedimento em razão do risco de desenvolvimento de acidose láctica.⁸⁰

LISTA COMPLETA DOS AUTORES:

Weimar Kunz Sebba Barroso, Rui Póvoa, Andrea A. Brandão, Eduardo Barbosa, Alexandre Alessi, Sérgio Baiocchi Carneiro, Paulo Cesar Veiga Jardim, Thiago Jardim, Roberto Franco, Luis C. Martin, Roberto Dischinger Miranda, Rodrigo Pinto Pedrosa, Mário Fritsch Toros Neves, Marcus Vinícius Bolívar Malachias, David P. Brasil, Audes Feitosa, Dilma do S.M. Souza, Luiz Cesar Nazário Scala, Oswaldo Passarelli Jr, Flávio Borelli, Celso Amodeo, Hilton Chaves, Francisco Helfenstein Fonseca, Marília Izar Helfenstein Fonseca, Maria Cristina Izar, Roberto Tadeu Barcellos Betti, Heno F. Lopes, Luis Aparecido Bortolotto, Fernanda Marciano Consolim-Colombo, Marco Antonio Mota-Gomes, Paulo Roberto Toscano, Claudia Rodrigues Alves, Alexandre Vidal Bonfim, Nelson Siqueira Moraes.

REFERÊNCIAS

- Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 Suppl 1):1-51.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2013. Diabetes Care. 2013;36 Suppl 1:S11-66.
- Deedwania PC. Blood pressure control in diabetes mellitus: is lower always better and how low should it go? Circulation. 2011;123(24):2776-8.
- International Diabetes Federation Atlas SG: Prevalence and Projections, 2010 and 2030. [Cited 2012 Jul 24]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance2010>
- Garcia-Touza M, Sowers JR. Evidence-based hypertension treatment in patients with diabetes. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012;14(2):97-102.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Atualização 2011. Algoritmo para o tratamento do diabetes tipo 2. Posicionamento oficial SBD nº 3, 2011. [acesso 2012 maio 10]. Disponível em: <http://clinade.com.br/arquivos/17.pdf>
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of
- Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007;28(12):1462-536.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med. 1987;317(6):350-7.
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. J Clin Invest. 1996;97(11):2601-10.
- Van der Zwan LP, Scheffer PG, Dekker JM, Stehouwer CD, Heine RJ, Teerlink T. Hyperglycemia and oxidative stress strengthen the association between myeloperoxidase and blood pressure. Hypertension. 2010;55(6):1366-72.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. Circulation. 1979;59(1):8-13.
- Hafner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339(4):229-34.
- Inzuchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012;35(6):1364-79.
- Guzmán JR, Lyra R, Aguilar-Salinas CA, et al. ALAD Consensus Group. Treatment of type 2 diabetes in Latin America: a consensus statement by the medical associations of 17 Latin American countries. Latin American Diabetes Association. Rev Panam Salud Publica. 2010;28(6):463-71.
- van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. BMJ. 2005;331(7508):73.
- Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A; APROS Investigators. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. J Hypertens. 2002;20(7):1307-14.
- Hsu CC, Brancati FL, Astor BC, et al. Blood pressure, atherosclerosis, and albuminuria in 10,113 participants in the atherosclerosis risk in communities study. J Hypertens. 2009;27(2):397-409.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 127. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. Methods, evidence and recommendations. [Cited 2012 Aug 10]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live>
- Van Buren PN, Toto RD. The pathogenesis and management of hypertension in diabetic kidney disease. Med Clin North Am. 2013;97(1):31-51.
- Satrapoj B. Nephropathy in diabetes. Adv Exp Med Biol. 2012;771:107-22.
- Garg R, Williams ME. Diabetes management in the kidney patient. Med Clin North Am. 2013;97(1):135-56.
- Phipps MS, Jastreboff AM, Furie K, Kernan WN. The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes. Curr Diab Rep. 2012;12(3):314-23.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360(9349):1903-13. Erratum in Lancet. 2003 Mar 22;361(9362):1060.
- Hu G, Sarti C, Jousilahti P, et al. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. Stroke. 2005;36(12):2538-43.
- Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. Arch Neurol. 2004;61(5):661-6.
- Petrova M, Prokopenko S, Pronina E, Mozheyko E. Diabetes type 2, hypertension and cognitive dysfunction in middle age women. J Neurol Sci. 2010;299(1-2):39-41.
- American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care. 2003;26(12):3333-41.
- Rein P, Beer S, Saely CH, Vonbank A, Drexel H. Prevalence of impaired glucose metabolism in individuals with peripheral arterial disease. Int J Cardiol. 2010;144(2):243-4.
- Makdisse M, Pereira AC, Brasil DP, et al. Projeto Corações do Brasil e Comitê de Doença Arterial Periférica da Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC/FUNCOR. Prevalência e fatores de risco associados à doença arterial periférica no Projeto Corações do Brasil. Arq Bras Cardiol. 2008;91(6):370-82.
- Escobedo J, Rana JS, Lombardero MS, et al. BARI 2D Study Group. Association between albuminuria and duration of diabetes and myocardial dysfunction and peripheral arterial disease among patients with stable coronary artery disease in the BARI2D study. Mayo Clin Proc. 2010;85(1):41-6.
- Morillas P, Cordero A, Bertomeu V, et al. Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome (PAMISCA) Investigators. Prognostic value of low ankle-brachial index in patients with hypertension and acute coronary syndromes. J Hypertens. 2009;27(2):341-7.

31. Wright GA, Ang DS, Stonebridge PA, Belch JJ, Struthers AD. Left ventricular hypertrophy is present in one-half of newly-diagnosed peripheral arterial disease patients. *J Hypertens*. 2007;25(2):463-9.
32. Sheehan P. Peripheral arterial disease in people with diabetes: consensus statement recommends screening. *Clinical Diabetes*. 2004;22(4):179-80.
33. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
34. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557-62.
35. Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, et al. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels*. 1997;12(6):267-74.
36. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115(25):3213-23.
37. McNulty PH, Louard RJ, Deckelbaum LI, Zaret BL, Young LH. Hyperinsulinemia inhibits myocardial protein degradation in patients with cardiovascular disease and insulin resistance. *Circulation*. 1995;92(8):2151-6.
38. Singal PK, Bello-Klein A, Farahmand F, Sandhawalia V. Oxidative stress and functional deficit in diabetic cardiomyopathy. *Adv Exp Med Biol*. 2001;498:213-20.
39. Pierce GN, Dhalla NS. Heart mitochondrial function in chronic experimental diabetes in rats. *Can J Cardiol*. 1985;1(1):48-54.
40. Tanaka Y, Konno N, Kako KJ. Mitochondrial dysfunction observed in situ in cardiomyocytes of rats in experimental diabetes. *Cardiovasc Res*. 1992;26(4):409-14.
41. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.
42. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes – 2009. [Citado 2012 maio 10]. Disponível em http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf
43. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
44. Handelsman Y, Mechanick JL, Blonde L, et al. AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 2:1-53.
45. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(Suppl 1):1-18.
46. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*. 1999;341(6):427-34.
47. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension prevention, phase II. *Ann Intern Med*. 2001;134(1):1-11.
48. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37. Erratum in *JAMA*. 2005;293(14):1728.
49. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475-81.
50. Murphy MH, Nevill AM, Murtagh EM, Holder RL. The effect of walking on fitness, fatness and resting blood pressure: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *Prev Med*. 2007;44(5):377-85.
51. Somers VK, White DP, Amin R, et al. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.
52. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
53. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
54. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.
55. Food and Drug Administration (FDA). Drug safety communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. [Cited 2012 Feb 28]. Available from: <http://www.fda.gov/DrugSafety/ucm293101.htm>
56. Jun M, Foote C, LvJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875-84.
57. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61. Erratum in *Lancet*. 2006;368(9545):1415, *Lancet*. 2006;368(9545):1420.
58. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99(6A):3C-18C.
59. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11-S63.
60. Scherthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of the type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A Critical Analysis. *Diabetologia*. 2010;53(7):1258-69.
61. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(1):17-30.
62. Hodbard HW, Jellinger OS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 2009;15(6):540-59.
63. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
64. Aronow WS. What should the blood pressure goal be in patients with hypertension who are at high risk for cardiovascular disease? *Hosp Pract* (1995). 2012;40(4):28-32.
65. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1410-9.
66. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97.
67. Tuomilehto J, Rastenyto D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium channel blockers in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999;340(9):677-84.
68. McFarlane S, Sowers JR. Cardiovascular endocrinology 1: aldosterone function in diabetes mellitus: effects on cardiovascular and renal disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):516-23.
69. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
70. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000;283(15):1967-75.
71. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997;277(9):739-45.
72. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27(11):2121-58.
73. Roussel R, Hadjadj S, Pasquet B, et al. Thiazolidinedione use is not associated with worse cardiovascular outcomes: a study in 28,332 high risk patients with diabetes in routine clinical practice: brief title: Thiazolidinedione use and mortality. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1380-4.

74. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*. 2009;339:b4731.
75. Mizoguchi M, Tahara N, Tahara A, et al. Pioglitazone attenuates atherosclerotic plaque inflammation in patients with impaired glucose tolerance or diabetes a prospective, randomized, comparator-controlled study using serial FDG PET/CT imaging study of carotid artery and ascending aorta. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(10):1110-8.
76. Naka KK, Papathanassiou K, Bechlioulis A, et al. Effects of pioglitazone and metformin on vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes treated with sulfonylureas. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(1):52-8.
77. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
78. Macaya C, García-García HM, Colombo A, et al. One-year results of coronary revascularization in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. Sirolimus stent vs. coronary artery bypass surgery and bare metal stent: insights from ARTS-II and ARTS-I. *Eurointervention*. 2006;2(1):69-76.
79. Daemen J, Kuck KH, Macaya C, et al. ARTS-II Investigators. Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus: 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(24):1957-67.
80. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):e44-122.