

Recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o Tratamento da Hiperglicemia e Factores de Risco na Diabetes Tipo 2

Grupo de Trabalho da SPD:

Rui Duarte, Elisabete Rodrigues, J. Sequeira Duarte, Augusto Duarte, M. M. Almeida Ruas

Contribuições de:

Manuela Carvalheiro, Jorge Caldeira, José M. Boavida, Ana Fagulha, Celestino Neves, Margarida Bastos, Adriana Gonçalves, Manuel João Gomes, Pedro C. Melo, L. Gardete Correia

I. INTRODUÇÃO

A diabetes tipo 2 atinge proporções de uma verdadeira epidemia e segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde prevê-se que em 2025 haja 300 milhões de doentes diabéticos em todo o Mundo ⁽¹⁾. Esta epidemia de diabetes implicará inevitavelmente uma epidemia paralela de doença cardiovascular, já que a principal causa de morbilidade e mortalidade nesta população são as complicações macrovasculares ⁽²⁾. Embora não existam estudos epidemiológicos dirigidos, a prevalência da Diabetes em Portugal, estimada pela IDF (*International Diabetes Federation*), no seu Atlas de 2006 é de cerca de 9,8% para o nosso país na população acima dos 20 anos de idade ⁽⁴⁾ e o recente Inquérito Nacional de Saúde revelou que cerca de 6,5% dos portugueses declararam ser diabéticos ⁽⁵⁾.

O reconhecimento de que o bom controlo glicémico permite reduzir de forma significativa as complicações microvasculares específicas da diabetes (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e, em parte, também as complicações macrovasculares, estabeleceu como prioridade nestes doentes o tratamento eficaz da hiperglicemia ⁽⁶⁻⁹⁾. Com efeito, o tratamento intensivo da glicemia com a obtenção de valores mais baixos de hemoglobina glicada (A1c) demonstrou também efeitos benéficos na doença cardiovascular. Recentemente foram publicados dados do DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) que mostram que o tratamento intensivo, visando a normoglicemia, tem efeitos benéficos na doença cardiovascular em doentes diabéticos tipo 1 ^(10,11). Contudo, na diabetes tipo 2 o papel do tratamento intensivo na doença cardiovascular continua a ser investigado ^(12,13). Mas dados epidemiológicos do estudo UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) sugerem que a redução da glicemia diminui o risco de doença cardiovascular e uma meta-análise recente conclui pelo impacto benéfico do controlo glicémico na redução da mortalidade cardiovascular ^(14,15). Algumas terapêuticas redutoras da glicose têm benefícios adicionais relativamente a factores de risco cardiovascular, enquanto outras, apenas reduzem a glicemia sem vantagens adicionais.

Todavia, na diabetes tipo 2 é igualmente crucial a correcção de outros factores de risco associados, como a dislipidemia, a hipertensão arterial, a hipercoagulabilidade, a obesidade e

a resistência à insulina, aspecto que tem constituído um importante foco de investigação e intervenção.

Recentemente, foram publicadas recomendações conjuntas da Associação Americana de Diabetes (ADA) e da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) para o tratamento da hiperglicemia na diabetes tipo 2 ⁽¹⁶⁾ bem como recomendações conjuntas da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da EASD para a diabetes e a doença cardiovascular ⁽¹⁷⁾. Estes dois documentos estiveram na base da elaboração das presentes recomendações, que têm como objectivo ajudar os profissionais de saúde na escolha das intervenções mais adequadas aos seus doentes com diabetes tipo 2, além de adequar as recomendações internacionais à nossa realidade. Já durante o decorrer do ano de 2007, a publicação das Recomendações da IDF para o controlo da glicemia pós-prandial e a controvérsia surgida com a publicação de meta-análises referentes aos potenciais efeitos cardiovasculares das glitazonas, nomeadamente no provável aumento dos eventos cardiovasculares isquémicos com a rosiglitazona, vieram contribuir para uma revisão e adaptação pelo grupo de trabalho da SPD do fluxograma da EASD/ADA de 2006, dadas as novas realidades, entretanto, surgidas ^(18,19).

2. HIPERGLICEMIA

2.1. Objectivos Glicémicos

Vários estudos clínicos, como o DCCT 20 e o *Stockholm Diabetes Intervention Study* ⁽²¹⁾ na diabetes tipo 1 e o UKPDS ^(7,8) e o *Kumamoto Study* ⁽⁹⁾ na diabetes tipo 2, mostraram que o bom controlo glicémico reduz as complicações microvasculares e ajudaram a estabelecer objectivos para o controlo glicémico com resultados a longo prazo. Os níveis ideais de glicose no sangue e da A1c como índice de glicemia crónica não foram sistematicamente estudados, embora quer no DCCT ^(20,21) quer no UKPDS ^(7,8) se tenham procurado atingir valores de glicemia da ordem dos não diabéticos. Todavia, em nenhum destes estudos, se conseguiu manter os níveis de A1c na faixa dos não diabéticos, tendo-se atingido ao longo do tempo níveis médios de 7%; valor superior ao da média em não diabéticos (o limite superior da A1c usada no DCCT foi de 6.1%).

Idealmente, a A1c deve ser tão próxima do normal quanto possível sem que tal implique um risco muito elevado de hipoglicemias graves.

O objectivo glicémico proposto pela ADA, baseado na praticabilidade e na redução projectada de complicações a longo prazo, é um valor de A1c <7% ressaltando-se, todavia que, individualmente, a A1c deve ser o mais próxima possível do normal (<6%) sem risco de hipoglicemia significativa. A Federação Internacional de Diabetes sugere A1c <6,5%. Este número foi também adoptado pelos consensos conjunto da EASD/ESC pelo que pensamos ser o mais apropriado para as Recomendações Nacionais.

O nosso consenso indica, assim, como desejável um valor de A1c <6,5%. Nalguns doentes, este objectivo pode não ser aplicável, pelo que será sempre necessário um julgamento clínico baseado nos possíveis riscos e benefícios de um regime mais intensivo, nomeadamente considerando aspectos como a esperança de vida e o risco de hipoglicemia.

O organograma que adoptámos reflecte um novo paradigma na terapêutica da Diabetes tipo 2 pois propõe um início mais precoce quer da terapêutica combinada quer da introdução da insulino-terapia. Além disso, a intensificação da terapêutica quer com o aumento da dosagem inicial de um fármaco, quer com a adição de um 2º ou 3º fármaco não deve ser protelada em demasia.

Um óptimo controlo glicémico não pode ser obtido sem uma abordagem adequada, quer da glicemia em jejum, quer da glicemia pós-prandial.

Existe uma forte correlação entre a glicemia pós-prandial e o risco cardiovascular e uma relação causal com o “stress” oxidativo, inflamação e disfunção endotelial⁽²²⁻²⁴⁾. A IDF e a maioria das organizações internacionais definem como normal tolerância à glicose, níveis de glicemia pós-prandial inferiores a 140 mg/dl, 2 horas após sobrecarga oral com 75 gr. de glicose. Este valor limite para a glicemia pós-prandial é recomendado por diversas organizações internacionais^(18,25). Considerámos, assim, ser útil organizar um 2º organograma alternativo ao adaptado da EASD/ADA e que inclua o controlo da glicemia pós-prandial numa 2ª opção terapêutica.

2.2. Princípios de Selecção dos Fármacos Anti-hiperglicémicos

A escolha dos agentes anti-hiperglicémicos baseia-se na sua eficácia na redução dos níveis de glicose, nos efeitos extra-glicémicos que possam reduzir complicações a longo prazo, no perfil de segurança, na tolerabilidade e nos custos. De entre os efeitos extra-glicémicos, realça-se a importância de uma possível acção benéfica em parâmetros bioquímicos e biológicos que possam resultar na redução de eventos cardiovasculares e, se possível, num efeito protector ou mesmo restaurador da função da célula beta, conduzindo a uma modificação da história natural da Diabetes tipo 2 que habitualmente ocorre com o esgotamento progressivo da capacidade funcional da insulino-secreção pancreática e uma deterioração progressiva do controlo glicémico, tal como ficou bem evidente no Estudo UKPDS⁽⁶⁾.

Apesar de diferirem em termos de controlo glicémico, presentemente não existem dados suficientes para recomendar uma classe de fármacos ou uma determinada combinação de medicamentos, com base nos seus efeitos sobre as complicações a longo prazo, pois os efeitos benéficos da terapêutica relativamente a estas complicações parecem depender fundamentalmente do nível de controlo glicémico atingido e não de nenhum atributo específico do tipo de intervenção. O UKPDS comparou três classes de fármacos (sulfonilureia, metformina, insulina), não tendo sido capaz de demonstrar uma clara superioridade de qualquer um dos fármacos relativamente a complicações, com a possível excepção da metformina nos doentes obesos em que se conseguiu a redução dos eventos cardiovasculares^(7,8). Contudo, as diferentes classes têm eficácia variável na redução da glicemia (Quadro 1) e diferentes mecanismos de acção. Podem ser exemplos as alterações do IMC e a redução da gordura abdominal, a resistência à insulina ou a capacidade secretora de insulina. Para além dos efeitos variáveis no controlo da glicemia, consideram-se também importantes os efeitos específicos de cada terapêutica nos factores clássicos de risco cardiovascular, nomeadamente hipertensão e dislipidemia. Adicionalmente devem ainda ser avaliados os efeitos de intervenções que possam beneficiar ou deteriorar o controlo glicémico a longo prazo.

2.3. Escolha da Terapêutica

São poucos os estudos de elevada qualidade que comparem a capacidade dos medicamentos no que respeita ao alcance dos objectivos glicémicos recomendados, mas parece existirem dados suficientes da observação das características dos medicamentos para uma abordagem terapêutica sustentada.

Uma intervenção importante, capaz de aumentar a probabilidade de um doente ter um melhor controlo glicémico a longo prazo, passa pelo diagnóstico precoce da diabetes, numa fase em que as anomalias metabólicas são menos graves. Os baixos níveis de glicemia na altura em que se inicia terapêutica estão associados a níveis de A1c mais baixos no futuro e a redução de complicações a longo-prazo⁽²⁶⁾.

2.3.1. Modificação do Estilo de Vida

Os principais factores ambientais que aumentam o risco de diabetes tipo 2, num contexto de susceptibilidade genética, são a sobrenutrição e o sedentarismo, com os consequente excesso de peso e/ou obesidade e insulino-resistência⁽²⁷⁾. Não é de surpreender, portanto, que intervenções que contrariem estes factores tenham demonstrado um efeito benéfico no controlo glicémico⁽²⁸⁾. Infelizmente, as elevadas taxas de recuperação do peso, limitam o papel das intervenções no estilo de vida como meio eficaz de controlar a glicemia a longo prazo. Os dados mais convincentes da eficácia do controlo glicémico através da perda de peso, provêm do seguimento de doentes diabéticos tipo 2, submetidos a

Quadro I - Principais características dos agentes antihiperlipicémi­cos disponíveis.

Intervenções	Redução de A1c (%)	Modo de acção	Vantagens	Desvantagens
Metformina	1,5	Diminui a produção hepática de glicose	Efeito neutro no peso, barata	Efeitos gastrointestinais, acidose láctica (muito rara)
Sulfonilureias	1,5	Estimulam a secreção de insulina	Baixo custo	Aumento de peso, hipoglicemia
Glitazonas	0,5-1,5	Melhoram a sensibilidade à insulina	Melhoram o perfil lipídico e podem reduzir risco de enfarte do miocárdio (pioglitazona)	Retenção de fluidos, aumento de peso, preço elevado, aumento risco para EAM? (rosiglitazona?)
Inibidores α-glucosidases	0,5-0,8	Atrasam a absorção intestinal de glicose	Efeito neutro no peso	Efeitos gastrointestinais, múltiplas doses, preço
Meglitinidas	1-1,5	Estimulam a secreção de insulina	Duração acção curta, menor risco de hipoglicemia	Necessitam de ser tomadas com a refeição, preço elevado
Insulina	1,5-2,5	Estimula a captação periférica de glicose e diminui a produção hepática de glicose	Sem dose limite, barata, melhora o perfil lipídico	Injecções, monitorização, hipoglicemia, aumento de peso

cirurgia bariátrica. Neste contexto, a perda de 20Kg de peso levou ao desaparecimento da diabetes ^(29,30). Nos estudos sobre tratamento farmacológico da obesidade verificaram-se taxas de abandono elevadas, baixa sustentabilidade e efeitos adversos, pelo que, actualmente, estes fármacos não são recomendados como tratamento primário para a diabetes. A perda de peso, para além dos benefícios na glicemia, também contribui, juntamente com a maior actividade física, para a redução de outros factores de risco cardiovascular concomitantes, tais como a hipertensão arterial e a dislipidemia ⁽²⁹⁻³²⁾. Teoricamente, uma perda de peso eficaz, com todos os seus benefícios, perfil de segurança e baixo custo, deveria constituir a principal medida para o controlo da diabetes, mas para tal é necessário que seja atingida e mantida ao longo do tempo.

Apesar de os efeitos a longo prazo serem desapontadores, os doentes devem ser encorajados a praticar actividade física regular e a reduzir a ingestão calórica, já que as perdas de peso, ainda que relativamente modestas, têm sempre eficácia clínica. Por exemplo, uma perda de 4Kg é suficiente para melhorar a glicemia. Contudo, a maioria dos doentes irá necessitar de medicação.

2.3.2. Medicções

(As principais características da actual intervenção anti-diabética, quando usada em monoterapia estão resumidas nos Quadros I e II)

Metformina

É a única biguanida disponível entre nós. Os seus efeitos principais são a redução da produção hepática de glicose e a redução da glicemia em jejum. Habitualmente, a metformina em monoterapia reduz em média a A1c em cerca de 1,5% ^(33,34). Geralmente, é bem tolerada apesar dos efeitos secundários gastrointestinais serem relativamente frequentes. A acidose láctica é muitíssimo rara (< 1 caso por 100000 doentes tratados). A metformina deve ser evitada em doenças avançadas que favoreçam o aparecimento de acidose como na insuficiência renal. A monoterapia com metformina habitualmente não é acompanhada por hipoglicemia e tem sido utilizada com segurança e eficácia mesmo na fase de pré-diabetes em pessoas com a situação de hiperlipicemia intermédia, com o objectivo de atrasar ou impedir a evolução para a Diabetes tipo 2 ^(35,36). O efeito não-glicémico mais importante da metformina é a estabilização ou uma pequena redução do peso, em contraste com muitos outros medicamentos antidiabéticos. O estudo UKPDS

Quadro II - Principais características dos novos agentes antihiperlipicémi­cos.

Intervenções	Redução de A1c (%)	Modo de acção principal	Vantagens	Desvantagens
Exenatide	0,5-1,0	Estimula a secreção de insulina e suprime a glicagina, atrasa o esvaziamento gástrico e reduz ingestão calórica	Perda de peso	Necessidade de injecções, efeitos gastrointestinais, preço, experiência limitada
Sitagliptina Vildagliptina	0,5-0,8	Estimulam a secreção de insulina	Baixo risco de hipoglicemia, efeito neutro no peso	Experiência limitada, caros

demonstrou um efeito benéfico da metformina do ponto de vista cardiovascular num subgrupo de doentes obesos ⁽⁸⁾.

Sulfonilureias

As sulfonilureias baixam os níveis glicémicos através do aumento da secreção da insulina. Têm uma eficácia semelhante à da metformina baixando a HbA1c aproximadamente em 1,5 % ⁽³⁷⁾. O principal efeito secundário é a hipoglicemia. Podem ocorrer episódios graves, caracterizados pelo aparecimento de glicopenia cerebral, convulsões e coma com necessidade de internamento hospitalar. Estes episódios são mais comuns nos doentes mais idosos ou com insuficiência renal. Muitos dos novos fármacos desta classe (por exemplo, a gliclazida e a glimepirida) têm um risco relativamente inferior de hipoglicemia ^(38,39).

O ganho de peso, aproximadamente 2 kg, é comum no início do tratamento com sulfonilureias. Um eventual impacto adverso no risco cardiovascular, embora tal não esteja completamente descartado, não foi observável no Estudo UKPDS ^(7,37,40). Na escolha das sulfonilureias a utilizar devem-se privilegiar as de nova geração com menor risco de hipoglicemia e em toma única (consequentemente, levando a uma melhor adesão à terapêutica) como a glimepirida e a gliclazida.

Meglitinidas (Nateglinida)

Tal como as sulfonilureias, as glinidas estimulam a secreção de insulina, embora actuem num receptor diferente ⁽⁴¹⁾. Têm uma semi-vida mais curta que as sulfonilureias pelo que devem ser administradas mais frequentemente.

Das duas glinidas existentes, repaglinida e nateglinida, só a segunda está disponível entre nós. A nateglinida é, de certa forma menos eficaz na redução da HbA1c do que a repaglinida quando usada em monoterapia ou em combinação ^(42,43). As glinidas têm um risco semelhante às sulfonilureias relativamente ao aumento do peso, porém a hipoglicemia é menos frequente, pelo menos com a nateglinida ^(43,44). O seu efeito hipoglicemiante de curta duração é útil no controlo da glicemia pós-prandial.

A nateglinida constitui uma boa alternativa às sulfonilureias nos estádios iniciais da diabetes tipo 2, com o objectivo de controlar a glicemia pós-prandial.

Inibidores das α -glucosidases (Acarbose)

Os inibidores das α -glucosidases reduzem a velocidade de digestão de polissacarídeos no intestino delgado proximal, baixando primariamente os níveis de glicose pós-prandial, sem causar hipoglicemia. São menos eficazes na redução da glicemia que a metformina ou as sulfonilureias com uma redução de A1c de 0,5 a 0,8 % ⁽⁴⁵⁾. Os efeitos gastrointestinais destes fármacos são a principal causa de abandono da terapêutica, de acordo com os estudos publicados ^(45,46). Um estudo clínico que avaliou o papel da acarbose na prevenção da diabetes em doentes de alto risco com diminuição da tolerância à glicose demonstrou uma redução inesperada dos eventos cardiovasculares ⁽⁴⁶⁾. Este potencial benefício dos inibidores das α -glucosidases necessita de confirmação, até porque tem sido contestado por alguns trabalhos ⁽⁴⁷⁾.

Tiazolidinedionas (Glitazonas)

As tiazolidinedionas ou glitazonas aumentam a sensibilidade do músculo, gordura e fígado para a insulina endógena ou exógena ⁽⁴⁸⁾. Em monoterapia reduzem a A1c em 0,5 a 1,4 %. Segundo alguns estudos, há um aumento da adiposidade principalmente subcutânea, com redistribuição da gordura dos depósitos viscerais. O efeito adverso mais frequente é o aumento do peso e a retenção de fluidos. Esta manifesta-se habitualmente por edemas periféricos que em situações mais graves podem ser o primeiro sinal de uma insuficiência cardíaca “de novo” ou de um agravamento de uma insuficiência cardíaca pré-existente. As glitazonas têm um efeito benéfico ou neutro no perfil lipídico, sendo que a pioglitazona tem um efeito mais benéfico que a rosiglitazona ^(49,50). O estudo *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive)* embora não demonstrando efeitos significativos da pioglitazona comparada com o placebo no *end-point* primário (composto de mortalidade total, enfarte do miocárdio não fatal, AVC, amputação *major*, síndrome coronária aguda, cirurgia de revascularização miocárdica, angioplastia coronária e revascularização periférica), depois de 3 anos de seguimento, revelou, no entanto, 16% de redução da mortalidade, enfarte do miocárdio e AVC, objectivos secundários onde se verificou uma diferença estatisticamente significativa ⁽⁵¹⁾.

A publicação de duas meta-análises já durante o ano de 2007 em que se refere a rosiglitazona como tendo um aumento de risco relativo em cerca de 40% para eventos cardíacos isquémicos, embora sujeitas a uma avaliação crítica e muita polémica, levaram a recomendações especiais para a prescrição da rosiglitazona que, incluem o alerta para a possível associação a um risco cardiovascular isquémico aumentado até que novos e definitivos dados relativamente à sua segurança cardiovascular sejam conhecidos ^(52,53).

Assim, à data da publicação destes Consensos parece haver uma diferença entre a pioglitazona (melhor perfil de risco cardiovascular) e a rosiglitazona (pior) ao nível da prevenção de eventos isquémicos cardiovasculares, embora ambas possam estar associadas a um aumento de insuficiência cardíaca embora sem aparente aumento de mortalidade ⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

O grupo de peritos que elaborou o consenso da EASD/ADA optou por manter as glitazonas no lugar que ocupavam no organograma embora com uma chamada de atenção para o facto de ao se prescrever uma glitazona, se deva levar em conta o risco de insuficiência cardíaca congestiva e o perfil de risco cardiovascular associado ^(19,52-57). As glitazonas estão contra-indicadas nas pessoas com insuficiência cardíaca, ainda que sub-clínica.

Além disso, alguns dados recentes que revelam aumento da incidência de fracturas distais dos membros superiores e inferiores no sexo feminino devem conduzir a uma maior prudência na prescrição deste grupo terapêutico no sexo feminino ⁽⁵⁸⁾.

Insulina

Das actuais terapêuticas disponíveis em todo o mundo a insulina é a mais antiga e sobre a qual existe maior expe-

riência clínica. Embora inicialmente fosse desenvolvida para tratar e salvar diabéticos tipo 1 com deficiência de insulina, desde cedo foi usada para tratar os doentes insulino-resistentes ⁽⁵⁹⁾. A insulina é o tratamento mais eficaz na redução da glicemia e, quando utilizada em doses adequadas, reduz os níveis de A1c para valores quase-normais. Para tratar a resistência à insulina nos diabéticos tipo 2 e baixar A1c para os valores-alvo recomendados, podem ser necessárias doses relativamente elevadas de insulina comparadas (≥ 1 U/Kg peso) com as que são utilizadas para o tratamento da diabetes tipo 1.

Embora o objectivo inicial da terapêutica seja aumentar a insulinemia basal, geralmente com insulinas de acção longa ou intermédia, os doentes podem igualmente necessitar de terapêutica prandial com insulinas de acção curta ou rápida. A insulino-terapia tem efeitos benéficos nos níveis de triglicéridos e de colesterol HDL ⁽⁶⁰⁾, porém associa-se a aumento do peso (entre 2 a 4 kg), provavelmente proporcional à redução da glicosúria. Tal como as sulfonilureias, o aumento do peso pode constituir um factor adverso. A terapêutica com insulina está também associada a hipoglicemia, embora muito menos frequente do que na diabetes tipo 1 ⁽⁶⁰⁻⁶³⁾. Os análogos de insulina de acção longa com um perfil sem picos, comparativamente à insulina NPH têm menor risco de hipoglicemia, tal como os análogos de acção curta têm menos risco de hipoglicemia quando comparados com a insulina de acção rápida ^(64,65).

A insulina inalada aprovada nos Estados Unidos em 2006 para o tratamento da diabetes tipo 2, foi entretanto descontinuada devido aos fracos resultados comerciais. Até à data, os estudos clínicos publicados não demonstraram se a insulina inalada, em monoterapia ^(66,67) ou em combinação com uma injeção de insulina de longa duração consegue reduzir os níveis de A1c para $\leq 7\%$ ⁽⁶⁸⁾.

Novos Fármacos

Incretinas

a) Agonistas GLP-1 (Exenatida)

O GLP-1 é um péptido natural produzido pelas células L do intestino delgado que estimula a secreção de insulina (incretina). A exenatida é semelhante à sequência GLP-1 humana, mas tem uma semi-vida mais prolongada na circulação ⁽⁶⁹⁾. Foi aprovada nos Estados Unidos em 2005 e é administrada duas vezes por dia por injeção subcutânea. A exenatida parece baixar a A1c entre 0,5 a 1 %, principalmente pela redução dos níveis de glicose pós-prandial ⁽⁷⁰⁻⁷³⁾. A exenatida suprime a secreção de glucagon e atrasa o esvaziamento gástrico. Não se associa a episódios de hipoglicemia, mas tem uma frequência relativamente elevada de efeitos gastrointestinais, sendo que entre 30 a 45% dos doentes tratados revelaram episódios de náuseas, diarreia e vômitos ⁽⁷⁰⁻⁷³⁾. Em ensaios clínicos observou-se uma redução do peso entre 2 a 3 kg ao longo de seis meses, podendo, porém esta redução de peso estar relacionada com os efei-

tos gastrointestinais. Actualmente, a exenatida está aprovada para ser utilizada com sulfonilureia e/ou metformina e aguarda-se a sua comercialização em Portugal em doentes que não atingiram um controlo adequado da glicemia nas doses máximas toleradas destas terapêuticas orais.

b) Inibidores DPP-4 (Sitagliptina e Vildagliptina)

A acção fisiológica da GLP-1 caracteriza-se por uma rápida secreção das células L do ileon cerca de 15 minutos após a refeição). A secreção de insulina ocorre se a glicemia for superior a 70 – 90 mg/dL pelo que há escasso risco de hipoglicemia com a terapêutica com GLP-1. Esta incretina aumenta a transcrição do gene da insulina, a proliferação da célula β , diminui a produção de glucagon e reduz a apoptose destas células. O GLP-1 é rapidamente metabolizado no sangue pela dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), convertendo-se num fragmento inactivo.

Em Novembro de 2007, o *Infarmed* aprovou a comercialização da sitagliptina, inibidor selectivo da DPP-IV, que mostrou reduzir os níveis de glicose no sangue, quer nos períodos pós-prandiais, quer em jejum. Actua de forma diferente dos outros fármacos já disponíveis para diabetes e é activo por via oral ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. Prolonga a actividade GLP-1 após as refeições e, tem menos um efeito secundário importante: não produz aumento de peso. É neutro em relação ao perfil lipídico. Os estudos demonstraram que ajudou a controlar a glicose quando utilizado isoladamente sendo as reduções da A1c maiores quando os valores iniciais estão mais elevados ⁽⁷⁷⁾. Em associação com a metformina ou com a pioglitazona a redução da A1c é potenciada ^(78,79) e existe um efeito semelhante ao da glipizida (sulfonilureia) na redução da A1c mas sem aumento do número de hipoglicemias ⁽⁸⁰⁾.

A vildagliptina é outro inibidor da DPP-IV aguardando aprovação pelas autoridades reguladoras da Europa e dos Estados Unidos ⁽⁸¹⁾.

Um potencial efeito extra-glicémico das incretinas observado em estudos animais é o da capacidade de reverter a falência da célula beta pancreática.

A confirmarem-se esses resultados nos humanos, as incretinas podem tornar-se uma terapêutica preferencial na diabetes tipo 2 devido a uma potencial capacidade para modificar a sua história natural ^(82,83).

Agonistas da Amilina (Pramlintida)

A pramlintida é um análogo sintético da hormona amilina produzida pelas células beta do pâncreas. Actualmente está aprovada nos EUA para terapêutica combinada com insulina. É administrada por via subcutânea antes das refeições e atrasa o esvaziamento gástrico, inibe a produção de glucagon e reduz predominantemente a excursão glicémica pós-prandial ⁽⁸⁴⁾. Em estudos clínicos a A1c foi reduzida entre 0,5 a 0,7%. Os principais efeitos secundários deste fármaco são de natureza gastrointestinal, pelo que a perda de peso associada ao medicamento (1 a 1,5Kg em seis meses) pode estar associada a estes efeitos.

2.4. Como Iniciar a Terapêutica para a Diabetes e Avançar com as Intervenções

1º Passo: Intervenção no estilo de vida e metformina

Baseado nos numerosos benefícios demonstrados pela perda de peso e aumento da actividade física, tanto a curto como a longo prazo, e na relação custo/eficácia destas medidas, é consensual que a intervenção no estilo de vida deve ser o primeiro passo no tratamento da Diabetes tipo 2. Na maior parte dos indivíduos com Diabetes tipo 2, as intervenções nos estilos de vida para alcançar e manter as metas metabólicas falham, porque rapidamente se verifica uma recuperação do peso e conseguinte progressão da doença e respectivas complicações. Por este motivo a terapêutica com metformina deve ser iniciada ao mesmo tempo que a intervenção no estilo de vida, logo após o diagnóstico de diabetes, independentemente da presença de excesso de peso ou obesidade.

A metformina está recomendada como terapia farmacológica inicial, na ausência de contra-indicações, pelos seus efeitos na redução da glicemia, pelo facto de não provocar aumento do peso nem hipoglicemia, por ter efeitos secundários muito suaves, ser bem tolerada e não ser muito cara.

2º Passo: Terapêutica adicional - que fármacos após a metformina?

Se a intervenção no estilo de vida e a dose máxima tolerada de metformina falharem no alcance ou manutenção do objectivo glicémicos, deve ser adicionado outro tipo de medicação 2 a 3 meses depois do início do tratamento ou a partir do momento em que os níveis de A1c deixem de ser alcançados. Não existe um consenso absoluto em relação à medicação a adicionar, contudo as sugestões recaem sobre a insulina, as sulfonilureias ou as glitazonas. Os inibidores das α -glucosidases e as glinidas não estão incluídos neste algoritmo devido aos seus resultados gerais na redução da glicose, escassos dados e custos relativos; no entanto podem ser escolhas adequadas para o tratamento em doentes seleccionados, nomeadamente se existir o objectivo de controlo da hiperglicemia pós-prandial (ver organograma alternativo). O mesmo se pode acrescentar em relação às incretinas. A escolha deve ser baseada no grau de hiperglicemia; por exemplo, o agente mais eficaz, a insulina deve ser usado quando os valores de A1c estão muito elevados (> 8,5%) ou na presença de sintomas de hiperglicemia. Deve ser tido em conta nesta escolha qualquer co-morbilidade associada ou outro factor que possa afectar a capacidade do doente monitorizar a glicemia, bem como a preferência do doente. Outras indicações para a insulina são a intolerância aos fármacos ou existência de contra-indicações para qualquer um dos antidiabéticos orais.

Quando a A1c está acima do alvo mais de 1,5% a melhor opção será insulina ou uma sulfonilureia.

Quando os valores de glicose estão mais próximos do alvo e não existem contra-indicações podem usar-se as glitazonas.

2º Passo alternativo (dirigido à hiperglicemia pós-prandial)

Já no decorrer do ano de 2007, a IDF publicou as Recomendações para o controlo da hiperglicemia pós-prandial justificando-as devido ao reconhecimento de ser um factor de risco independente para doença cardiovascular, além de estar associada a outras situações: (retinopatia; aumento da espessura da intima-média da carótida, stress oxidativo, inflamação e disfunção endotelial; diminuição do volume e do fluxo sanguíneo miocárdico; cancro e diminuição da função cognitiva nos idosos) ^(18,22-25).

Torna-se, assim, necessária a implementação de estratégias para a redução da hiperglicemia pós-prandial.

A primeira acção será o de instituir um plano alimentar que evite alimentos com elevado índice glicémico às refeições. Além disso, como 2ª opção estratégica no controlo inicial da Diabetes tipo 2, propõe-se que, desde que os valores de HbA1c se situem abaixo dos 8% e a autovigilância glicémica revele valores de glicemia 2 horas após as refeições acima dos 140 mg/dl, se possa optar pela medicação com agentes que possuem uma acção preferencial sobre a hiperglicemia pós-prandial.

A **acarbose** tem como principal vantagem ser a mais bem conhecida e utilizada, existindo evidência dos seus efeitos benéficos na fase de TDG. A sua maior desvantagem será a difícil adesão à terapêutica (efeitos gastrointestinais frequentes e a necessidade de 3 tomas diárias).

A **nateglinida** tem como vantagem ser uma boa alternativa inicial às sulfonilureias com menor risco de hipoglicemia. Tem, como desvantagem maior, a sua baixa eficácia na redução da HbA1c e a necessidade de 3 tomas diárias.

A **sitagliptina** tem como vantagem a toma única diária, o efeito neutral no peso, ausência de efeitos secundários relevantes e um mecanismo de acção que parece preservar a função das células beta a longo prazo. Como principal desvantagem, existe a, ainda, pouca experiência clínica.

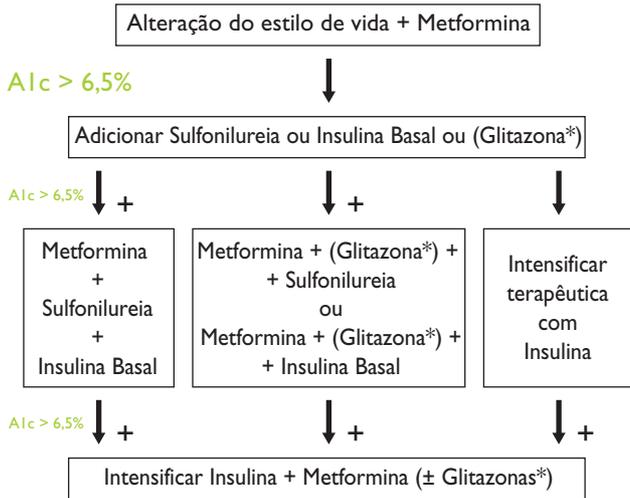
O **exenatide** apresenta como vantagem um efeito mais potente no controlo glicémico e a redução peso. Como desvantagens, a necessidade de terapêutica injectável, e os efeitos gastrointestinais.

As **insulinas de duração curta ou os análogos de acção rápida** têm como principal vantagem, a sua eficácia e como desvantagem a necessidade de terapêutica injectável antes das refeições, pelo menos enquanto não estiverem disponíveis as insulinas inaladas.

3º Passo: Mais ajustes

Se a intervenção nos estilos de vida, a metformina e a segunda opção não permitirem atingir os objectivos glicémicos, o passo seguinte poderá ser iniciar ou intensificar a terapêutica com insulina. Se a A1c estiver próxima do objectivo (< 8%) deve considerar-se a adição dum 3º antidiabético oral. Contudo, esta abordagem é relativamente mais cara e potencialmente não tão eficaz como a insulino-terapia, pelo que o início ou a intensificação da terapêutica com insulina deve ser privilegiada.

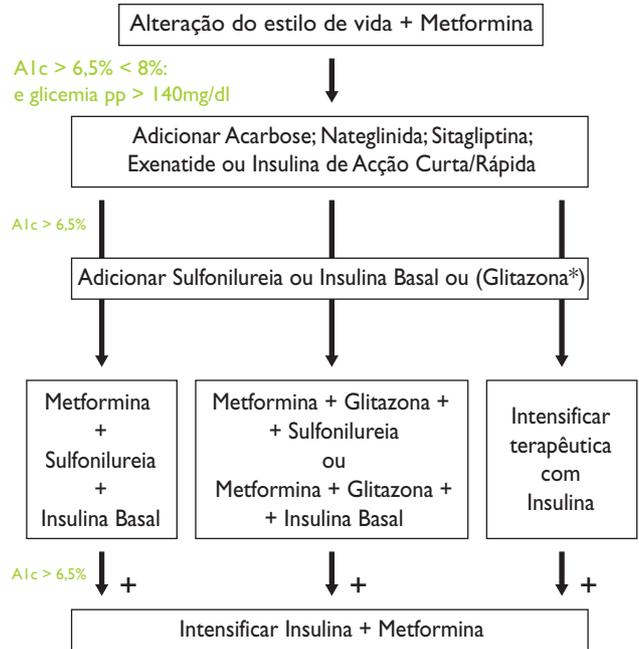
Algoritmo para o Tratamento da DM tipo 2 (SPD 07)



* Ponderar risco para Ins. Cardíaca. A rosiglitazona mas provavelmente não a pioglitazona pode estar associada a um aumento de risco de enfarte do miocárdio.

Nota: Embora se possam utilizar três ADO em associação, deve-se preferir o início e intensificação da terapêutica com insulina com base na sua eficácia e menor custo.

Algoritmo para o Tratamento da DM tipo 2 – alternativo – (de acordo com “Guidelines” para a Glicemia Pós-prandial da IDF) (SPD 07)



* Ponderar risco para Ins. Cardíaca. A rosiglitazona mas provavelmente não a pioglitazona pode estar associada a um aumento de risco de enfarte do miocárdio.

A intensificação da insulino-terapia geralmente consiste em injeções adicionais que podem incluir uma insulina de acção curta ou rápida administrada antes das refeições para reduzir as excursões da glicose pós-prandial. Quando se iniciam estas insulinas de acção rápida devem suspender-se os insulino-secretagogos (sulfonilureias ou glinidas).

Ao longo do tratamento, a maior parte dos doentes irá precisar de mais do que um medicamento para tratar a diabetes. A selecção individual dos fármacos deve ser feita com base na eficácia na redução dos níveis de glicose, no entanto, quando se adiciona uma segunda ou terceira medicação anti-hiperglicémica devem ser consideradas a sinergia da combinação e outras interacções.

Geralmente, os fármacos anti-hiperglicémicos com diferentes mecanismos de acção terão uma melhor sinergia. A insulina com a metformina e a insulina com glitazonas são particularmente eficazes no que diz respeito à redução da glicemia pois tanto as glitazonas como a metformina melhoram a sensibilidade à insulina. Deve também ser considerado o risco de retenção de fluidos pelo que se recomenda muita prudência na terapêutica combinada com insulina e glitazonas situação em que essa ocorrência é mais provável.

3. DISLIPIDEMIA

3.1. Introdução

Os doentes com diabetes tipo 2 têm uma prevalência elevada de alterações lipídicas que contribuem para o risco cardiovascular elevado. Esta dislipidemia está frequentemente presente na altura do diagnóstico, persiste apesar do controlo glicémico e implica terapêutica específica com modifi-

cação do estilo de vida e fármacos hipolipemiantes. Tipicamente caracteriza-se por hipertrigliceridemia moderada, diminuição do colesterol HDL e hiperlipemia pós-prandial. Os níveis de colesterol total e LDL são semelhantes aos da população não diabética; todavia, as partículas LDL são mais pequenas e densas (fenótipo B) e há aumento das partículas remanescentes ricas em colesterol, o que se associa a maior aterogenicidade.

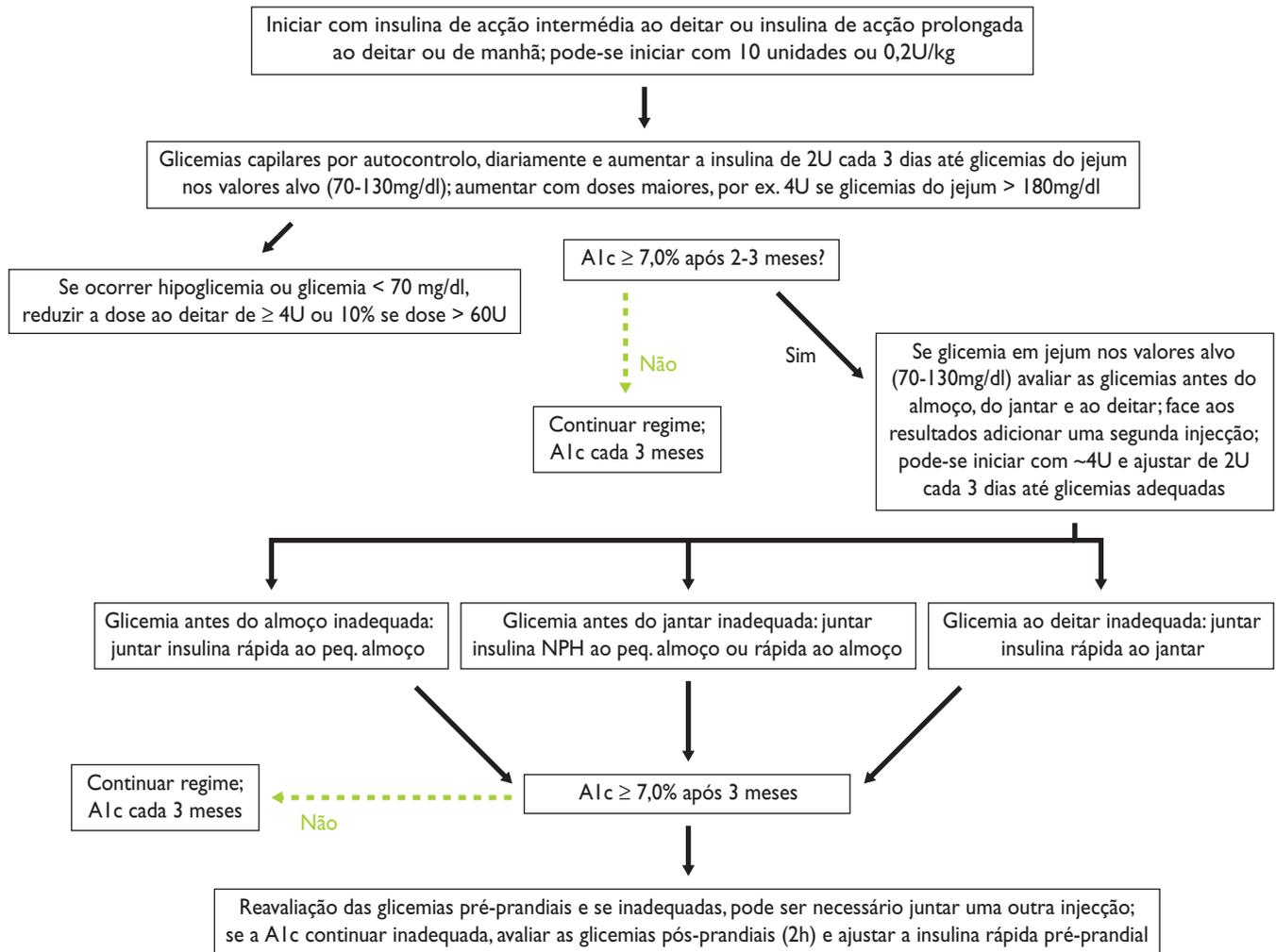
Apesar dos níveis de colesterol total e LDL nos diabéticos tipo 2 serem idênticos aos dos indivíduos não diabéticos são factores de risco vascular importantes. Dados de observação do UKPDS mostraram que um aumento de 1 mmol (39mg/dl) no colesterol LDL associou-se a um aumento de 57% nos “endpoints” cardiovasculares. A diminuição do HDL foi também um preditor importante de doença cardiovascular no UKPDS, sendo que um aumento de 0,1 mmol (4mg/dl) associou-se a uma redução de 15% nos “endpoints” cardiovasculares ⁽⁸⁵⁾.

Vários estudos randomizados, demonstraram que a diminuição dos níveis de colesterol LDL e aumento do HDL reduzem a doença macrovascular e a mortalidade dos doentes diabéticos, particularmente naqueles que já tiveram eventos cardiovasculares prévios ⁽⁸⁵⁻⁸⁹⁾.

3.2. Objectivos Terapêuticos

Em doentes diabéticos de risco muito elevado, isto é com doença cardiovascular estabelecida o objectivo será o de al-

Início de insulino-terapia na Diabetes tipo 2 (ADA/EASD consenso)



cançar níveis de colesterol total < 175mg/DL e de C-LDL < 70 mg/dl.

Em doentes diabéticos sem doença cardiovascular estabelecida o objectivo será obter níveis de colesterol total < 175mg/dl e de C-LDL < 100mg/dl.

O objectivo de C-HDL é nos homens um valor > 40 mg/dl e nas mulheres > 50 mg/dl.

Os níveis de triglicéridos deverão ser < 150 mg/dl.

Nos doentes que tenham triglicéridos elevados, depois de atingido o objectivo do C-LDL, um objectivo secundário a alcançar é o do colesterol não HDL (colesterol total – colesterol HDL) que é 30 mg/dl acima do objectivo de LDL, isto é, 100 mg/dl com doença cardiovascular e 130 mg/dl sem doença cardiovascular.

3.3 Recomendações

A primeira prioridade do tratamento farmacológico é reduzir o colesterol LDL para um nível alvo < 100mg/dl ou usar terapêutica que permita uma redução de 30 a 40% do colesterol LDL. As estatinas são o fármaco de eleição para reduzir o colesterol LDL.

O estudo HPS (*Heart Protection Study*) mostrou que em indivíduos diabéticos com idade superior a 40 anos, e níveis de colesterol total > 135mg/dl, a sua redução em cerca de 30% com a sinvastatina associou-se a uma diminuição de 25% de um evento cardiovascular, independentemente do valor basal de LDL, de doença vascular pré-existente, do tipo ou duração da diabetes e do controlo glicémico. Igualmente no estudo CARDS (*Coronary Artery Diabetes Study*) diabéticos tipo 2 randomizados para 10mg de atorvastatina, tiveram uma redução significativa dos eventos cardiovasculares (incluindo AVC), independentemente do valor basal de LDL ^(87,89).

Mais recentemente estudos em doentes de risco muito elevado, tais como doentes com síndromes coronárias agudas ou eventos cardiovasculares prévios demonstraram que terapêutica mais agressiva com doses elevada de estatina levou a uma redução significativa de novos eventos. O risco de efeitos laterais com doses elevadas de estatinas é ultrapassado pelos benefícios dessa terapêutica, em doentes de risco elevado. Portanto, nestes doentes, dever-se-á considerar um valor de LDL < 70mg/dl ⁽⁸⁸⁾.

A combinação de estatina com outros hipolipemiantes tais co-

mo o ezetimibe pode permitir atingir este objectivo com dose mais baixa de estatina, mas ainda não existem estudos que confirmem que esta combinação seja mais eficaz que a estatina isolada na prevenção de eventos cardiovasculares.

No controlo da hipertrigliceridemia não resolvida com a optimização do controlo glicémico, poderá estar indicada a utilização de um fibrato ⁽¹⁷⁾.

CONTROLO DA DISLIPIDEMIA

- **Objectivo:** LDL < 100mg/dl (c/ DCV: < 70)
 - **Estatinas:** 1ª linha do tratamento para redução da LDL
 - Em todos com DCV, independente do valor basal; em todos sem DCV com LDL > 135mg/dl (para reduzir LDL em 30-40%)
 - Na hipertrigliceridemia (> 2mmol ou 177mg, após correcção do LDL); aumentar estatina, adicionar ezetimibe ou fibrato ou ac. nicotínico
-

4. HIPERTENSÃO ARTERIAL

4.1. Introdução

A hipertensão arterial é até três vezes mais frequente nos doentes diabéticos tipo 2 que nos não diabéticos. A obesidade, a idade, etnia e o início de doença renal são factores que ainda aumentam mais esta prevalência

A diabetes e a hipertensão são factores de risco aditivos para doença cardiovascular aterosclerótica, mas nos doentes diabéticos a hipertensão aumenta mais este risco que nos não diabéticos, como demonstrado nos estudos MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) e PROCAM (*Prospective Cardiovascular Munster Study*) ^(90,92).

A hipertensão é também um factor de risco para complicações microvasculares como retinopatia e nefropatia diabéticas ⁽⁹³⁾.

4.2. Objectivos Terapêuticos

Vários estudos clínicos randomizados, além de dados epidemiológicos demonstraram os benefícios da redução da pressão arterial nos doentes diabéticos. Os estudos UKPDS e HOT revelaram que uma estratégia de tratamento intensivo da pressão arterial implica uma menor incidência de complicações cardiovasculares nos diabéticos, incluindo AVC e doença renal ^(94,95).

É consensual que os níveis alvo da pressão arterial devem ser mais baixos nos doentes diabéticos (< 130/80mmHg) que nos não diabéticos (< 140/90mmHg). Na presença de nefropatia, os valores de tensão arterial ainda devem ser inferiores (< 125/75mmHg), se tolerados ^(96,97).

4.3. Como Tratar a Hipertensão Arterial

A base do tratamento de todos os doentes com hipertensão consiste na intervenção sobre estilo de vida. Embora

não haja estudos bem controlados dos efeitos da dieta e exercício no tratamento da hipertensão em indivíduos com diabetes, medidas como a redução de ingestão de sal e do peso (quando indicado), aumento do consumo de frutas e vegetais, e maior actividade física mostraram ser eficazes na redução da pressão arterial em indivíduos não diabéticos. Todavia, apesar de importantes, estas medidas revelam-se geralmente insuficientes para atingir e manter um controlo tensional adequado. Assim, a maioria dos doentes irá necessitar de tratamento farmacológico, geralmente com mais que um fármaco.

A escolha da terapêutica inicial deve recair numa classe de fármacos que tenha demonstrado reduzir os eventos cardiovasculares em diabéticos: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas dos receptores da angiotensina (ARAS), bloqueadores beta, diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio ⁽¹⁷⁾.

O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona parece ter especial valor no tratamento da hipertensão em doentes diabéticos de elevado risco cardiovascular. A evidência recente apoia a utilização dum IECA *versus* um bloqueador dos canais de cálcio como terapêutica inicial quando a intenção é prevenir ou atrasar a ocorrência de microalbuminúria em doentes hipertensos e diabéticos ⁽⁹⁸⁾. No estudo LIFE, que recrutou doentes de alto risco, com hipertrofia ventricular esquerda, a terapêutica com ARA (losartan) foi mais eficaz que o bloqueador beta (atenolol) na redução do *endpoint* primário cardiovascular ⁽⁹⁹⁾. Este efeito benéfico foi mais aparente na subpopulação diabética, com uma diferença estatística significativa na mortalidade total.

Hoje é consensual, quer pela nefroprotecção quer pela protecção cardiovascular que todos os doentes com diabetes e hipertensão devem ser tratados com um regime que inclua um IECA ou um ARA. Se uma classe não for tolerada deve ser substituída pela outra. Se for necessário para atingir os níveis tensionais pode adicionar-se um diurético (tiazida). A função renal e os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados quando se usa IECA, ARA ou diurético.

CONTROLO DA TA

- **Objectivo:** < 130/80 (125/75 se nefropatia clínica)
 - Habitualmente necessários mais que um fármaco para atingir objectivo
 - Inibidor do sistema renina-angiotensina deve fazer parte do tratamento (IECA inicial ou ARA II)
-

5. ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

A Diabetes caracteriza-se por ser um estado protrombótico em que coexistem uma disfunção endotelial, um estado inflamatório e uma activação plaquetária. As plaquetas desempenham um papel central na formação e no desenvolvimento das placas ateroscleróticas ao nível de três processos que ocorrem no local em que se dá a ruptura da placa: adesão, activação e agregação. O processo de formação de coá-

gulos ou trombos pode ser prevenido através da acção de agentes antiagregantes plaquetários.

A aspirina ou o seu princípio activo (o ácido acetil-salicílico) modifica irreversivelmente a COX das plaquetas, inibindo a produção de tromboxano A₂ o qual, para além de ser um potente activador da agregação plaquetária, possui uma significativa acção vasoconstritora. Ao não possuírem núcleo celular, as plaquetas não podem refazer a COX. Assim, a aspirina bloqueia irreversivelmente a síntese de tromboxano A₂ pelas plaquetas. Outros agentes antiagregantes plaquetários podem ser utilizados conjuntamente com a aspirina de modo sinérgico na prevenção da trombose. As tienopiridinas como a ticlopidina e o clopidogrel que inibem os estádios iniciais da agregação plaquetária, unindo-se irreversível e selectivamente aos receptores do ADP inibindo a activação dos receptores GIIb/IIIa e o dipiridamol que é um inibidor da fosfodiesterase e previne a quebra do cAMP, prevenindo a agregação plaquetária e levando a uma vasodilatação.

A aspirina em baixa dosagem tem sido recomendada quer como prevenção primária, quer como prevenção secundária de eventos cardiovasculares, incluindo de EAM e AVCs em diabéticos. Também o clopidogrel demonstrou ser eficaz na redução de eventos cardiovasculares na Diabetes pelo que deve ser considerado como alternativa nas situações em que exista intolerância à aspirina ou em associação a esta em situações de doentes de risco cardiovascular muito elevado. As recomendações para a terapêutica antiagregante na Diabetes das diversas sociedades científicas reflectem, assim, os actuais consensos acerca desta problemática:

A aspirina deve ser administrada numa estratégia de prevenção secundária nas doses entre 75-162mg/dia em diabéticos com história de DCV conhecida. Esta recomendação é feita com base num nível de evidência de tipo A (baseada em meta-análise).

A aspirina deve, também, ser utilizada como prevenção primária nas doses de 75-162mg/dia em:

- Diabéticos do tipo 2 com risco aumentado para DCV, incluindo aqueles com idade superior a 40 anos ou que possuam outros factores de risco (história familiar de DCV, HTA, tabagismo, dislipidemia ou albuminúria) (Evidência de nível A);
- Diabéticos tipo 1 com risco cardiovascular aumentado, incluindo aqueles com idade superior a 40 anos ou que possuam outros factores de risco (história familiar de DCV, HTA, tabagismo, dislipidemia ou albuminúria). Embora aqui o nível de evidência seja bastante menor (Evidência de nível C).

Deve-se considerar a terapêutica com aspirina nas pessoas com idade entre os 30 e 40 anos em particular na presença de outros factores de risco cardiovascular (Nível E – baseado em consenso de peritos).

A aspirina não deve ser recomendada a pessoas com idade inferior a 21 anos devido à ausência de evidência de efeitos benéficos a que se soma o risco do Síndrome de Reye. Desconhecem-se, ainda, benefícios na população com idade inferior a 30 anos.

A terapêutica em associação de aspirina com clopidogrel deve ser utilizada em doentes com DCV severa e progressiva.

Associação da aspirina com clopidogrel (75mg/dia) após evento coronário agudo durante 9-12 meses é necessária.

Os outros agentes anti-plaquetários podem ser uma alternativa razoável em doentes de alto risco com: alergia à aspirina; tendência hemorrágica; que estejam sob terapêutica anti-coagulante; com história recente de hemorragia digestiva ou com doença hepática crónica activa, situações em que a terapêutica com aspirina está contra-indicada.

O Clopidogrel pode ser considerado uma alternativa à aspirina em diabéticos com doença vascular documentada (p.ex: Doença Vascular Periférica) ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾.

MEDICAÇÃO ANTI-TROMBÓTICA

- AAS (75-162mg) em todos com DCV
- AAS (75-162mg) com mais 1 factor de risco CV ou idade > 40 anos
- Considerar AAS entre 30-40 anos com factores risco CV
- Associação Clopidogrel-AAS em DCV severa e após evento coronário ag. (9-12 meses)
- Clopidogrel é alternativa em caso de Doença Vascular documentada

6. TABACO, CAFÉ E ALCOOL

A *American Heart Association* (AHA) e a *American Diabetes Association* (ADA) têm publicado recomendações de prevenção para cada um dos factores de risco cardiovasculares nos doentes diabéticos.

Medidas comportamentais de modificação do estilo de vida que incluam um plano alimentar saudável, de exercício físico aeróbico e cessação tabágica, hoje preditores de risco cardiovascular, são consideradas importantes no controlo do peso, hipertensão e glicemia.

O tabaco é constituído uma das causas mais importantes preveníveis de doença cardiovascular, cujo mecanismo de acção parece estar ligado com o aumento da rigidez arterial ⁽¹⁰³⁾, problemas dos pés, rins e olhos e um forte e modificável ou potencialmente modificável factor de risco para doença macrovascular na população em geral e nos diabéticos ⁽¹⁰⁴⁾. Apesar de não haver ainda hoje dados seguros em diabéticos, estudos apontam para que a cessação de fumar leve a uma redução na mortalidade e morbidades cardio e cerebrovasculares e na redução de eventos *major* fatais ⁽¹⁰⁵⁾.

Recomendações para deixar de fumar:

- 1- Todos os diabéticos devem ser questionados sobre o uso de tabaco a cada consulta;
- 2- Todos os fumadores devem ser aconselhados a deixar de fumar;
- 3- A vontade dos fumadores para deixar de fumar deve ser avaliada;
- 4- O doente deve ter acesso a um programa de aconselhamento e desabitação individualizado;
- 5- Sempre que necessário, os programas de apoio a desabitação tabágica devem incluir a terapêutica de substituição e *follow-up*.

Fumar tem sido ainda associado em Diabéticos tipo 1 com maior risco de hipoglicemia severa (2 a 6 vezes), pelo seu efei-

to na regulação hormonal e *clearance* da insulina, levando a hiperinsulinemia e aumento do risco de hipoglicemia pós-prandial ⁽¹⁰⁶⁾.

Um novo estudo tem vindo a sugerir que um risco aumentado de doença cardíaca (cerca de 30%) em fumadores, que bebem 6 ou mais cafés/dia ⁽¹⁰⁷⁾.

É impossível uma abordagem simples no que diz respeito ao álcool, uma vez que existem dados a favor do seu papel protector contra eventos cardiovasculares, quando em ingestão moderada, (efeito a nível da insulinoresistência, aterosclerose e lipoproteínas, além de benefícios endoteliais e na redução da inflamação intravascular) e do seu efeito deletério quando em ingestão considerada carregada ou na presença de outras doenças e na sua interrelação com outros factores de risco, de que se salienta o tabaco ⁽¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾.

Uma vez que as definições de consumo moderado e carregado são arbitrárias, define-se como “consumo carregado” 3 ou mais unidades padrão por dia e as quantidades menores são consideradas “consumo moderado/ligeiro”.

A ingestão de bebidas alcoólicas, sem alimentos, pode provocar hipoglicemias em qualquer tipo de diabéticos.

A ADA recomenda que nos adultos a ingestão diária seja limitada a uma bebida padrão ou menos para a mulher e duas ou menos para o homem ⁽¹¹²⁾.

Assim uma unidade padrão para ingestão alcoólica é para a cerveja (340 ml / 5% de álcool), para a bebida espirituosa destilada (42.5 ml / destilada a 40%) e para o vinho de mesa (140 ml / 12,5 % álcool), contendo cada uma a mesma quantidade de etanol ou seja 17 gramas.

Os estudos populacionais revelam que não existe consenso relativamente ao facto do vinho ser mais protector enquanto outros sugerem que os consumidores de vinho tinto podem estar mais protegidos contra a DC (mecanismo anti-oxidante dos polifenóis) ^(113,114).

TABACO

- Todos os fumadores devem ser aconselhados a deixarem de fumar
- Deve ser avaliada a vontade de deixar de fumar em todos os fumadores
- Deve existir um Programa de aconselhamento e desabilitação individualizado
- Sempre que necessário, os Programas devem incluir terapêutica de substituição e consultas de seguimento

BIBLIOGRAFIA

1. Zimmet P, Alberti KGM, Shaw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-7.
2. Niskanen L, Turpeinen A, Penttila I, Uusitupa M. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care* 1998; 21(11):1861-1869.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care of

Recomendações para diabetes tipo 2 com doença cardiovascular.

Variável	Objectivo
Modificação estilo vida	Educação estruturada
Cessaçao do tabagismo	Obrigatória
Pressão arterial	< 130/80mmHg Disf. renal < 125/75mmHg
HbA1c (DCCT standard)	≤ 6,5%
Glicose plasmática venosa jejum	< 6.0mmol/l < 108mg/dl
Pós-prandial (2 Horas)	< 7.8mmol/l < 140mg/dl
Colesterol	< 4.5mmol/l < 175mg/dl
LDL	< 1.8mmol/l < 70mg/dl
HDL	> 1.0mmol/l (♂); > 1.2mmol/l (♀) > 40mg/dl; > 46mg/dl
Triglicerídeos	< 1.7mmol/l < 150mg/dl
Colesterol não HDL	< 100mg/dl
T. antiagregante	Obrigatória

Recomendações para diabetes tipo 2 sem doença cardiovascular.

Variável	Objectivo
Modificação estilo vida	Educação estruturada
Cessaçao do tabagismo	Obrigatória
Pressão arterial	< 130/80mmHg Disf. renal < 125/75mmHg
HbA1c (DCCT standard)	≤ 6,5%
Glicose plasmática venosa jejum	< 6.0mmol/l < 108mg/dl
Pós-prandial (2 Horas)	< 7.8mmol/l < 140mg/dl
Colesterol	< 4.5mmol/l < 175mg/dl
LDL	< 1.8mmol/l < 100mg/dl
HDL	> 1.0mmol/l (♂); > 1.2mmol/l (♀) > 40mg/dl; > 46mg/dl
Triglicerídeos	< 1.7mmol/l < 150mg/dl
Colesterol não HDL	< 130mg/dl
T. antiagregante	Sim (se existir 1 + factor risco CV) ou idade > 40 anos

diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (suppl 1):S15-35.

4. IDF Diabetes Atlas Executive Summary 3.edition 2006
5. Inquérito Nacional de Saúde. Min. Saúde; 2007 – em publicação.
6. European Diabetes Policy Group. A desk-top guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 716-30.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
8. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
9. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Takao M, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
10. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.

11. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2003) Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 348:2294–2303.
12. Advance Collaborative Group (2005) ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet Med* 22:882–888.
13. Bastien A (2004) The ACCORD trial: a multidisciplinary approach to control cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Pract Diabetol* 23:6–11.
14. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12.
15. Stettler C, Allemann S, Jüni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006 Jul;152(1): 27–38.
16. Nathan M, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: 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* 2006;49:1711–21.
17. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart Journal* (2007) 28:88–136.
18. Guideline for Management of Postmeal Glucose – International Diabetes Federation, 2007.
19. Nathan M, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia*. Published online November 27, 2007.
20. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 329:978–986.
21. Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U (1993) The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:304–309.
22. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova-Kurktschiev T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999; 144(1):229–235
23. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da RR, Maier A et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53(3):701–710.
24. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295(14):1681–1687.
25. American Association of Clinical Endocrinologists - Medical Guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus - *Endocrine Practice* Vol 13 (Suppl 1) May/June 2007.
26. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR; UKPDS Group (2002). Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? *Diabetes Care* 25:1410–1417.
27. Harris MI (1991) Epidemiologic correlates of NIDDM in Hispanics, whites and blacks in the U.S. population. *Diabetes Care* 14(Suppl 3):639–648.
28. Rewers M, Hamman RF (1995) Risk factors for non-insulin dependent diabetes. In: Harris M (ed) *Diabetes in America*. 2nd edition. NIH publication no. 95-1468. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, pp 179–220.
29. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG et al (1995) Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 222:339–350.
30. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M et al (2004) Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 351:2683–2693.
31. Pontiroli AE, Folli F, Paganelli M et al (2005) Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity. *Diabetes Care* 28:2703–2709.
32. Diabetes Prevention Program Research Group (2005). Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 28:888–894.
33. Bailey CJ, Turner RC (1996) Metformin. *N Engl J Med* 334: 574–583.
34. DeFronzo R, Goodman A, Multicenter Metformin Study Group (1995). Efficacy of metformin in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333:541.
35. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E (2006) Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* CD002967.
36. Diabetes Prevention Program Research Group (2002) Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403.
37. Groop L (1992) Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15: 737–747.
38. Tessier D, Dawson K, Tetrault JP, Bravo G, Meneilly GS (1994). Glibenclamide versus gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med* 11:974–980.
39. Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H (2001) Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 17:467–473.
40. Klimt CR, Knatterud GL, Meinert CL, Prout TE (1970) The University Group Diabetes Program: a study of the effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. I. Design, methods and baseline characteristics. II. Mortality results. *Diabetes* 19(Suppl 2): 747–830.
41. Malaisse WJ (2003) Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2:401–414.
42. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, et al (2004) Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 27:1265–1270.
43. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron A (2005). PRESERVE-β : two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 28:2093–2100.

44. Kristensen JS, Frandsen KB, Bayer T, Muller PG (2000). Compared with repaglinide, sulfonylurea treatment in type 2 diabetes is associated with a 2.5 fold increase in symptomatic hypoglycemia with blood glucose levels <45 mg/dl. *Diabetes* 49 (Suppl 1):A131 (Abstract).
45. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C (2005) Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* CD003639.
46. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M (2003). Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 290:486–494.
47. T. Kaiser and P.T. Sawicki. Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data. *Diabetologia* 2004; 47:575–580.
48. Yki-Jarvinen H (2004) Drug therapy: thiazolidinediones. *N Engl J Med* 351:1106.
49. Khan MA, St. Peter JV, Xue JL (2002) A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 25:708–711.
50. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al (2005) A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 28:1547–1554.
51. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al (2005). Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 366:1279–1289.
52. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457-2471.
53. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:1189-1195.
54. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298:1180-1188.
55. Solomon DH, Winkelmayer WC. Cardiovascular risk and the thiazolidinediones: Déjà vu all over again? *JAMA* 2007; 298: 1216-1218.
56. Lago RM, Singh PP, Nesto RW (2007) Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet* 370:1129–1136.
57. Singh S, Loke YK, Furberg CD (2007) Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 30:2248–2253.
58. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E et al (2006) Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3349–3354.
59. Himsworth HP, Kerr RB (1939) Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clin Sci* 4:119–152.
60. Nathan DM, Roussel A, Godine JE (1988) Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized double-blind study. *Ann Intern Med* 108: 334–340.
61. Abaira C, Johnson N, Colwell J, VA CSDM Group (1995). Veterans Affairs Cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Diabetes Care* 18:1113–1123.
62. Zammitt NN, Frier BM (2005) Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:2948–2961.
63. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi IM (2005) Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 161:1653–1659.
64. Raskin P, Allen E, Hollander P et al (2005). Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:260–265.
65. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K (2004). Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2363–2368.
66. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, et al (2004). Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:256–2363.
67. Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, et al (2005) Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 143:549–558.
68. Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, et al (2001) Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 134:203–207.
69. Drucker DJ (2005) Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 1:22–31.
70. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al (2005). Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 28:1083–1091.
71. DeFronzo R, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD (2005). Effects of exenatide on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:1092–1100.
72. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Exenatide-113 Clinical Study Group (2004) Effects of exenatide on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2628–2635.
73. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG (2005) Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 143:559–569.
74. Drucker DJ. Enhancing Incretin Action for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-40.
75. Lankas GR, Leiting B, Roy RS et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005;54:2988-94.
76. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson P-A, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2078-84. 77.
77. Aschner P, et al. A Multicenter Randomized, Double-Blind, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control: 24-week Study. *Diabetes Care* 2006;29:2632.
78. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Clin Ther* 2006; 28: 1556-1568.
79. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing

- metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29: 2638-2643.
80. Nauck MA, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial - *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Volume 9, Issue 2, Page 194-205, Mar 2007.
 81. Ahren B. Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 with antidiabetic properties. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15: 431-42.
 82. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noushmehr H, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. (2003) *Endocrinology*, 144, 5149-5158.
 83. Mu J, Woods J, Zhou YP, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic {beta}-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(6):1695-1704.
 84. Schmitz O, Brock B, Rungby J (2004) Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes* 53(Suppl 3): S233-S238.
 85. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *Bmj* 1998;316:823-8.
 86. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
 87. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
 88. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-1435.
 89. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):641-2.
 90. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
 91. Buyken AE, von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Type 2 diabetes mellitus and risk of coronary heart disease: results of the 10-year follow-up of the PROCAM study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007 Apr;14(2):230-6.
 92. Teuscher A, Egger M, Herman JB. Diabetes and hypertension. Blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. *Arch Intern Med* 1989;149:1942-5.
 93. Salomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, Naukkarinen V, Sarna S, Miettinen TA. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men. *BMJ* 1991;302:493-6.
 94. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-13.
 95. 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 Jun 13;351(9118):1755-62.
 96. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *New Eng J Med* 1993; 329:1456-62.
 97. Aram V, Chobanian MD, Bakris GL, et al., 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:(doi:10.1001/jama.289.19.2560).
 98. Strippoli GF, Craig M, Schena FP, et al. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. [Review] [46 refs]. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3081-3091.
 99. B. Dahlöf, L. Lindholm. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study. *The Lancet* 2002, Volume 359, Issue 9324, Pages 2203-2203.
 100. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S878.
 101. Colwell JA. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes. *Diabetes Care* 2003 Dec;26(12):3349-50.
 102. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
 103. Smoking Cessation Linked With Reduced Arterial Stiffness; Noor A. Jatoi, MD, from St. James's Hospital in Dublin, Ireland, and colleagues, *Hypertension*. March, 2007;49:000-000.
 104. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S74-S75, 2004.
 105. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People with Diabetes Mellitus: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007; 30(1):162-172.
 106. Smoking Linked to Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetics.; *Diabetes care* 2007; 30:1437-1441.
 107. Koplik S et al. 2007 Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention; February 28-March 1, 2007; Orlando, FL.
 108. Klatzky AL. Drink to your health? *Scientific American* 2003, 288; 74-81.
 109. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, et al. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000;95:1505-1523.
 110. Gronback M, Becker U, Johansen D, et al.: Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000, 133:411-419.
 111. Rimm E, Klatzky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: Is the effect due to beer, wine, or spirits? *BMJ* 1996, 312:731-736.
 112. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association: *Diabetes Care*, volume 30, Supplement 1, January 2007.
 113. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003, 348:109-118.
 114. Booyse FM, Parks DA. Moderate wine and alcohol consumption: beneficial effects on cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2001, 86:517-528.