

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Mestrado e Doutorado

**Doença Macrovascular em Pacientes com Diabetes Melito Tipo 2: Aspectos
do Manejo Clínico e Avaliação de Angina Pectoris como Fator de Risco
para Eventos Cardíacos**

Cristina Bergmann Triches

Orientadores: Prof^o Dr^oFernando Gerchman

Prof^a Dr^a Mirela Jobim de Azevedo

Porto Alegre, dezembro de 2010.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Mestrado e Doutorado

**Doença Macrovascular em Pacientes com Diabetes Melito Tipo 2: Aspectos
do Manejo Clínico e Avaliação de Angina Pectoris como Fator de Risco
para Eventos Cardíacos**

Cristina Bergmann Triches

Orientadores: Prof^o Dr^oFernando Gerchman

Prof^a Dr^a Mirela Jobim de Azevedo

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas:
Endocrinologia como requisito parcial para
a obtenção do título de mestre**

Porto Alegre, dezembro de 2010.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, a Deus por me conceder as oportunidades, me proteger e iluminar minha trajetória pessoal e profissional.

Aos meus queridos pais, que sempre serão exemplos de vida a serem seguidos por mim, pelo apoio e incentivo. Ao meu noivo Otávio, pelo apoio e compreensão.

Ao Dr. Fernando Gerchman, meu orientador, pela disponibilidade, acessibilidade, dedicação e conhecimento científico transmitido durante a condução desse projeto.

A professora Dra. Mirela Jobim de Azevedo, minha orientadora, pelos ensinamentos e comentários oportunos, além do rigor científico transmitido.

Ao Serviço de Endocrinologia e seus professores que me iniciaram na pesquisa científica de forma acolhedora desde o Faculdade de Medicina e que são exemplos profissionais a serem seguidos sempre. Agradeço também aos demais professores do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia.

A Dra. Luciana Reck, amiga sempre presente em minha vida, que contribuiu com comentários relevantes.

A Dra. Ângela Santos, que me acolheu em Porto Alegre e me proporcionou tranquilidade para a execução desse projeto.

Aos alunos de iniciação científica, peças fundamentais para a execução dos projetos de pesquisa em nosso grupo.

A Dra. Maristela Beck e ao Dr. André Neto pelo início e atualização dos dados usados nesse projeto.

Aos pacientes que fizeram parte deste trabalho, por contribuírem para o conhecimento científico, que tem por fim a melhoria do tratamento dos mesmos.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul que me proporcionou acesso ao conhecimento durante o Curso, Residências e Mestrado.

Formato da Dissertação

Essa dissertação de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade de Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada através de dois manuscritos referentes ao tema estudado:

1. Artigo de revisão geral sobre o tema. O artigo dessa dissertação foi publicado na Revista *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2009;53(6):698-708.
2. Artigo original referente à pesquisa realizada, a ser submetido para publicação no periódico *Diabetic Medicine* e redigido conforme as normas do periódico.

Conteúdo

Agradecimentos	3
Formato da Dissertação	5
Lista de Abreviaturas	8
Lista de Tabelas	10
Capítulo I	11
Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo	11
Resumo	13
Abstract	14
1. Introdução	15
2. Características clínicas	16
3. Avaliação da doença macrovascular: diagnóstico e acompanhamento	17
3.1. Avaliação geral	17
3.2. Avaliação da DAC	21
4. Prevenção e tratamento	25
4.1. Obesidade	25
4.2. Sedentarismo	25
4.3. Controle glicêmico	25
4.4. Hipertensão arterial sistêmica	27
4.5. Dislipidemia	28
4.6. Prevenção de trombose	28
4.7. Tabagismo	29
4.8. DAC estabelecida	29
4.9. AVC estabelecido	30
4.10. DVP estabelecida	31
5. Considerações finais	31
Referências	32

Capítulo II	46
Patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease: a 6-year prospective evaluation of cardiac outcomes according to the presence of angina	46
Abstract	48
Introduction	49
Methods	50
Patients	50
Baseline clinical evaluation	50
Laboratory evaluation	52
Statistical analyses	52
Results	53
Cardiac outcomes	53
Baseline characteristics according the presence of cardiac composite outcome	53
Antiangina medications in patients with and without angina at baseline	54
Incidence of outcomes according to the presence of angina at baseline	54
Univariate and multivariate regression analyses	54
Discussion	55
References	59
APPENDIX	70

Lista de Abreviaturas

Capítulo I e Capítulo II

ACE:	angiotensin converting enzyme
ADA:	<i>American Diabetes Association</i>
AHA:	<i>American Heart Association</i>
AVC:	acidente vascular cerebral
BMI:	body mass index
BRA:	bloqueador do receptor da angiotensina II
CV:	cardiovascular
DAC:	doença arterial coronariana
DBP:	<i>diastolic blood pressure</i>
DCV:	doença cardiovascular
DM:	diabetes melito
DMT1:	diabetes melito tipo 1
DMT2:	diabetes melito tipo 2
DVP:	doença vascular periférica
ECG:	eletrocardiograma
eGFR:	<i>estimated glomerular filtration rate</i>
HbA1c:	hemoglobina glicada
HDL:	<i>high density lipoprotein</i>
IAM:	infarto agudo do miocárdio
iECA:	inibidor da enzima conversora de angiotensina
IHD:	<i>ischemic heart disease</i>
IMC:	índice de massa corpórea

LDL:	<i>low density lipoprotein</i>
MAPA:	monitorização ambulatorial da pressão arterial
MDRD:	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
PA:	pressão arterial
SBP:	<i>systolic blood pressure</i>
SD:	<i>standard deviation</i>
TFG:	taxa de filtração glomerular
UAER:	<i>urinary albumin excretion rate</i>
WHO:	<i>World Health Organization</i>

Lista de Tabelas

Capítulo I

Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo

Tabela 1. Avaliação geral da macroangiopatia no paciente com DM.....42

Tabela 2. Macroangiopatia no paciente com DM: medidas de prevenção, tratamento e metas a serem atingidas.....43

Capítulo II

Patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease: a 6-year prospective evaluation of cardiac outcomes according to the presence of angina

Table 1. Baseline characteristics of patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease according to the presence of cardiac composite outcome at follow-up.....63

Table 2. Medication use at baseline in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease according to the presence of cardiac composite outcome at follow-up.....65

Table 3. Antiangina medications in patients with and without angina at baseline.....66

Table 4. Incidence of cardiac outcomes in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease according to the presence or absence of angina at baseline.....67

Table 5. Multivariate Cox proportional hazards models: hazard ratios for the end-of-study cardiac composite outcome (dependent variable).....68

Capítulo I

Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo*

* Artigo publicado nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia

Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53(6): 698-708.

**Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas,
de diagnóstico e manejo**

Macrovascular diabetic complications: clinical characteristics, diagnosis, and management

Título curto: Complicações macrovasculares do diabetes

Cristina Triches, Beatriz D'Agord Schaan, Jorge Luiz Gross, Mirela Jobim de Azevedo

Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia e Metabologia e Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Correspondência para:

Mirela Jobim de Azevedo

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2.350, prédio 12, 4º andar

90035-003 Porto Alegre RS Brasil

Resumo

O diabetes melito (DM) é um fator de risco independente para doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca, que são as principais causas de morte nesses pacientes. Além disso, pacientes com DM e doença cardiovascular têm pior prognóstico, por apresentarem menor sobrevida, maior risco de recorrência da doença e pior resposta aos tratamentos propostos. Os avanços diagnósticos e terapêuticos das últimas décadas já mostram uma redução do risco de eventos cardiovasculares nesses pacientes, mas o risco absoluto dos mesmos é ainda duas vezes maior em relação ao dos pacientes não diabéticos. Portanto, é prioritária a adoção de um manejo intensivo, com controle rígido dos fatores de risco cardiovasculares. Esta revisão trata das principais características clínicas e apresenta uma abordagem prática do rastreamento, diagnóstico e tratamento da doença macrovascular nos pacientes com DM.

Descritores

Diabetes mellitus; doença cardiovascular; doença arterial coronariana; fatores de risco; tratamento; diagnóstico

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is an independent risk factor for coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease and heart failure, which are the main causes of death in these patients. Moreover, patients with DM and cardiovascular disease have a worse prognosis than nondiabetics, present lower short-term survival, higher risk of recurrence of the disease and a worse response to the treatments proposed. In the last decades, diagnostic and therapeutic progress had already shown benefits concerning cardiovascular risk reduction in these patients, but their absolute mortality risk is still twice that of non-diabetic patients. Because of this, the adoption of intensive treatment, with strict cardiovascular risk factor control, is a priority. The present study presents the main clinical characteristics and also the practical approach for screening, diagnosis and treatment of patients with diabetic macrovascular disease.

Keywords

Diabetes mellitus; cardiovascular disease; coronary artery disease; risk factors; treatment; diagnosis

1. Introdução

A presença de diabetes melito (DM) é um fator de risco independente para doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC), doença vascular periférica (DVP) e insuficiência cardíaca, que são as principais causas de morte nesses pacientes. Estudo transversal que incluiu 927 pacientes com DM tipo 2 (DMT2) atendidos em nível ambulatorial em três centros médicos do Rio Grande do Sul observou prevalência de DAC de 36%, DVP de 33% e hipertensão de 73% (1). O risco relativo para doença cardiovascular (DCV) aumenta de duas a quatro vezes nos pacientes com DMT2 comparados à população em geral. Estes pacientes apresentam frequentemente associação de fatores de risco cardiovascular: hipertensão arterial sistêmica, valores baixos de HDL séricos, microalbuminúria e doença renal, aumento do índice de massa corpórea (IMC) e da relação cintura quadril (1, 2).

A DAC é mais incidente e mais grave nos pacientes com DM em relação a pacientes não diabéticos (3, 4). No DM tipo 1 (DMT1), as primeiras manifestações da DAC ocorrem entre a terceira e quarta décadas de vida, principalmente na presença de nefropatia diabética (5). As mulheres com DM são particularmente afetadas pela DAC e seu risco de morte é 50% maior do que o dos homens com DM. O DM, quando associado a fatores de risco clássicos para DAC, como hipercolesterolemia, fumo e hipertensão arterial sistêmica, aumenta o risco para DCV atribuído a cada um destes fatores de forma mais importante do que é observado em indivíduos sem DM (6).

A doença cerebrovascular tem também maior incidência em pacientes com DM do que em indivíduos não diabéticos. Entre os pacientes com AVC, a prevalência de DM é três vezes maior do que nos indivíduos sem DM (7).

A DVP acomete duas a quatro vezes mais pacientes com DM, atingindo a prevalência de 12 a 16% quando avaliada por meio da medida do índice de pressão arterial perna-braço. A

presença do DM aumenta o risco de desenvolver isquemia crítica dos membros com DVP. A DVP associada ao DM é a principal causa de amputação não traumática de membros inferiores nos Estados Unidos. Cerca de 50% das amputações de membros inferiores são relacionadas ao DM e, embora tenha ocorrido uma diminuição importante do risco relativo de amputações nos pacientes com DM quando comparados a indivíduos sem DM, este risco continua bastante elevado – cerca de oito vezes (8).

2. Características clínicas

As manifestações clínicas da aterosclerose nos pacientes com DM ocorrem em especial nas artérias coronárias, carótidas, aorta, cerebrais e periféricas (membros inferiores).

A DAC pode apresentar-se com dor anginosa típica ou atípica e, mais frequentemente, é assintomática, ocorrendo em cerca de 55% dos pacientes com DM (9). Em pacientes com DM, a DAC tem pior prognóstico, com menor sobrevida em curto prazo, maior risco de recorrência e pior resposta aos tratamentos propostos (10). A fatalidade do infarto agudo do miocárdio (IAM) em pacientes diabéticos é duas vezes maior do que em pacientes não diabéticos, em razão da maior frequência de complicações como insuficiência cardíaca, reinfarto e morte súbita (11).

O AVC manifesta-se em pacientes com DM em idade inferior a dos pacientes sem DM, e mulheres com DM têm maior risco de AVC do que homens com DM (7). A presença de DM piora a evolução dos pacientes com AVC: o risco de recorrência é duplicado, o risco de demência é triplicado e a mortalidade aumenta acentuadamente (12).

Em relação à DVP, embora muitos pacientes tenham redução do índice de pressão arterial perna-braço, poucos apresentam quadro clínico de claudicação intermitente, dor em repouso ou lesão trófica em membros inferiores (13). A duração do DM e a hiperglicemia se associam positivamente à presença e gravidade da DVP. Além do aumento da frequência de DVP, o DM afeta a distribuição da aterosclerose nos membros inferiores, atingindo

tipicamente as artérias tibiais, peroneais, femorais e poplíteas. Ainda, as lesões ateroscleróticas nos pacientes diabéticos apresentam calcificações vasculares com maior frequência do que nos pacientes não diabéticos (14).

3. Avaliação da doença macrovascular: diagnóstico e acompanhamento

3.1. Avaliação geral

A Tabela 1 resume os principais aspectos sugeridos para a avaliação geral do paciente com DM e macroangiopatia.

Na avaliação da doença macrovascular, a anamnese deve buscar a presença de sintomas de dor torácica típica ou atípica. Deve-se ter em mente a presença de outros sintomas relacionados à isquemia miocárdica (dispneia, sudorese excessiva, desconforto epigástrico) e que cerca de 50% dos pacientes com isquemia miocárdica podem ser assintomáticos. A presença de dispneia aos esforços, claudicação intermitente, dor de membros inferiores em repouso (e sua diferenciação da dor neuropática) são sintomas que devem ser questionados diretamente. História de eventos cardiovasculares prévios e familiares precoces (evento cardiovascular no pai antes dos 55 anos e na mãe antes do 65 anos) auxilia na identificação de indivíduos mais predispostos a desenvolverem manifestações clínicas de doença aterosclerótica. O exame físico deve incluir especificamente a ausculta cardíaca, pesquisa de sopros arteriais (carotídeos, abdominais e femorais), palpação de pulsos periféricos e exame cuidadoso dos membros inferiores. A pesquisa de sopro carotídeo ajuda a identificar os pacientes com maior risco de DCV e que se beneficiariam de uma estratégia de tratamento mais intensivo. Em uma metanálise recentemente publicada, a presença de sopro carotídeo aumentou cerca de duas vezes o risco de infarto do miocárdio e morte cardiovascular em cinco anos (15).

Recomenda-se a avaliação anual dos fatores de risco cardiovasculares modificáveis: dislipidemia, hipertensão arterial e presença de tabagismo (16). Considerando-se o conceito

de risco cardiovascular global, pacientes com DM, mesmo sem doença aterosclerótica estabelecida, apresentam risco elevado de desenvolver eventos vasculares no futuro. Este dado determinou que o DM passasse a ser considerado como um “equivalente de DCV estabelecida” (17). Entretanto, como o risco absoluto para eventos cardiovasculares não é o mesmo em todos os pacientes com DM (18, 19), sugere-se a utilização de escores de risco cardiovascular como, por exemplo, o escore de Framingham, que inclui fatores de risco cardiovasculares tradicionais (idade, sexo, fumo, pressão arterial (PA), colesterol total e HDL-colesterol) ou, idealmente, o UKPDS *risk engine*, que foi validado especificamente para pacientes com DM e inclui também valores de HbA1c, duração de DM, etnia e presença de fibrilação atrial (20).

Fatores de risco não tradicionais podem ser também utilizados na avaliação do risco cardiovascular, porém sua utilidade clínica ainda não está amplamente comprovada. Um fator de risco não tradicional e intensamente estudado é a medida da proteína C-reativa ultrasensível. Em indivíduos com risco cardiovascular intermediário (10 a 20% de risco para evento cardiovascular em dez anos), é fator de risco adicional para morte por DCV, embora este aspecto ainda não esteja bem estabelecido em pacientes com DM (21). Recentemente, os resultados do estudo JUPITER mostraram que o emprego de 20 mg de rosuvastatina em cerca de 17.000 pacientes sem DM com valores de proteína C-reativa > 2,0 mg/L e LDL <130 mg/dL determinou uma redução de aproximadamente 45% no aparecimento de eventos cardiovasculares maiores após 1,9 anos de acompanhamento (22). Deve ser também lembrado que a doença periodontal, mais frequente em pacientes com DM, é também um fator de risco independente para DAC nesses pacientes (23).

A avaliação nutricional, antropométrica e de revisão de hábitos de vida (atividade física, álcool, tabagismo) deve ser realizada regularmente com ênfase à presença de

obesidade, sobrepeso e sedentarismo, frequentes no paciente com DMT2, pois seu tratamento implica melhora do controle glicêmico, lipídico e pressórico.

O controle glicêmico intensivo (alvo HbA1c < 7%) está associado a uma redução de complicações cardiovasculares (24-26), embora não se observem efeitos benéficos sobre a DVP. A automonitorização de glicemia capilar está indicada em usuários de insulina. Glicemia de jejum, HbA1c e glicemia pós-prandial (se valores de HbA1c elevados em vigência de glicemia de jejum normais) devem ser avaliados pelo menos a cada quatro meses (16).

A PA deve ser avaliada em todas as consultas de rotina, lembrando que, em pacientes com DM, o controle pressórico intensivo é capaz de reduzir complicações crônicas, desde que mantido (27, 28). O diagnóstico de hipertensão é definido por valores de PA $\geq 140/90$ mmHg (29), embora deva ser enfatizado que, em pacientes com DM, o alvo pressórico é uma PA $\leq 130/80$ mmHg (16). A PA deve ser medida na posição supina e em ortostatismo, pois a hipotensão postural (redução ≥ 20 mmHg na PA sistólica da posição supina para o ortostatismo, após um minuto) pode ser um dos sinais clínicos de neuropatia autonômica.

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em 24 horas permite a avaliação do tratamento anti-hipertensivo (29). Também faz o diagnóstico de “hipertensão do avental branco” (PA 24 horas normal na MAPA e elevada no consultório) e “hipertensão mascarada” (PA 24 horas elevada na MAPA e normal no consultório), que ocorrem em 14,4% (30) e 30% (31) dos pacientes com DM, respectivamente. A “hipertensão do avental branco” determina um risco cardiovascular intermediário entre normotensão e hipertensão, e a hipertensão mascarada, um risco semelhante à hipertensão (32). Embora ambas as condições sejam diagnosticadas com a realização da MAPA, esta ainda não faz parte da rotina de avaliação do paciente com DM. Os valores de referência de médias de PA na MAPA são: em 24 horas $\leq 135/80$ mmHg, durante o dia $\leq 140/90$ mmHg e durante a noite $\leq 125/75$ (16, 32).

A avaliação do perfil lipídico com medida de colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos e estimativa do LDL-colesterol por meio da fórmula de Friedwald [colesterol total – (triglicerídeos/5+HDL)]; usar somente para valores de triglicerídeos < 400 mg/dL] faz parte da estratificação de risco cardiovascular e do acompanhamento do paciente com DM e macroangiopatia. A estimativa do colesterol não HDL (colesterol total – HDL) pode ser também utilizada para avaliação do risco cardiovascular (16).

Tendo em vista a associação de maior risco cardiovascular em pacientes diabéticos com nefropatia e/ou insuficiência renal (16, 33), a avaliação da função renal por estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) por meio de fórmulas (MDRD: http://www.kidney.org/klsprofessionals/gfr_calculator.cfm) e pela medida de albuminúria em amostra casual de urina (34, 35) são indicadas na avaliação da macroangiopatia (36). Consideram-se como valores de referência: TFG \geq 90 mL/min e albuminúria em amostra isolada < 14 mg/L (35). Deve ser realizada uma avaliação mínima de neuropatia autonômica com pesquisa de sintomas clássicos (tontura ao levantar, plenitude pós-prandial de longa duração, episódios de diarreia noturna, sudorese gustatória, impotência sexual) e da presença de hipotensão postural (16).

Na presença de aterosclerose coronariana importante, ou quando o risco cardiovascular estimado for elevado, recomenda-se que também sejam avaliados outros locais frequentes de doença macrovascular utilizando métodos específicos. A realização de ecografia de carótidas no paciente de alto risco cardiovascular tem sido recomendada por alguns autores, entretanto, sua indicação em pacientes assintomáticos ainda não está definida. Já a estenose crítica da artéria renal (> 70%) ocorre em aproximadamente 17% dos pacientes DMT2 hipertensos, podendo ser associada à insuficiência renal e ao pior prognóstico cardiovascular. A redução da filtração glomerular ou aumento da creatinina sérica em mais de 30% associada ao uso de medicamentos inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) ou bloqueadores dos

receptores da angiotensina II (BRA) são indicações de avaliação de estenose de artéria renal, assim como hipertensão arterial resistente, episódios de edema agudo de pulmão, presença de sopro abdominal epigástrico e lateralizado. A ressonância magnética com angiografia é o método de escolha para esta avaliação, porém não deve ser utilizada em pacientes com TFG < 30 mL/min/1,73 m² e pode ser usada com restrições para pacientes com TFG < 60 mL/min/1,73 m² devido ao risco do desenvolvimento de fibrose nefrogênica sistêmica (37). Por ocasião de estudos invasivos da circulação coronariana, pode-se fazer também avaliação simultânea das artérias renais. Quanto à DVP, não existem estudos avaliando se o rastreamento pela medida do índice pressórico tornozelo-braço reduz a morbimortalidade no DM, não sendo recomendada sua realização no paciente assintomático.

3.2. Avaliação da DAC

O diagnóstico de cardiopatia isquêmica em pacientes diabéticos com sintomas típicos de *angina pectoris* segue as etapas habitualmente empregadas em pacientes sem DM, sendo essencialmente clínico. Deve ser lembrado que a presença de sintomas compatíveis com *angina pectoris* ou com IAM determina um risco relativo para eventos cardiovasculares de mais de duas vezes comparado à sua ausência (38). Em caso de dor típica, recomenda-se a estratificação de risco cardiovascular com testes funcionais (cintilografia miocárdica e/ou ecocardiograma de estresse). Já qualquer outro tipo de dor torácica, diferente dos pacientes sem DM, independente do sexo, indica realização de eletrocardiograma (ECG) de esforço (39). Embora o ECG de esforço tenha menor sensibilidade do que a cintilografia miocárdica e o ecocardiograma de estresse, por ter menor custo e trazer resultados quanto à estratificação de risco cardiovascular, é a primeira opção de teste funcional (39, 40). A cintilografia miocárdica e o ecocardiograma de estresse são indicados inicialmente para diagnóstico se o paciente for incapaz de realizar o ECG de esforço por limitações físicas ou na presença de alterações no ECG de repouso que possam confundir sua interpretação (síndrome de pré-

excitação, uso de marcapasso, depressão ST > 1 mm, bloqueio de ramo esquerdo ou fibrilação atrial) (41).

Uma vez feito o diagnóstico de DAC, a realização de cintilografia miocárdica ou ECG de esforço podem ser indicados para avaliar a gravidade da isquemia e a função ventricular. Cerca de 50% dos pacientes com DM não têm condições de realizar o esforço físico nestes testes (42), que também não estão indicados na presença de bloqueio de ramo esquerdo ou uso de marcapasso. Nestas situações, deverão ser utilizados testes funcionais com estresse farmacológico, pois sua acurácia é melhor por apresentar menos testes falsos-positivos. Os resultados desses exames podem indicar mudanças na intensidade do tratamento antianginoso e/ou a realização de cineangiocoronariografia quando houver isquemia grave (39). Define-se isquemia grave como presença de isquemia reversível em mais de 20% da área do ventrículo esquerdo, em mais do que em um território suprido por artéria coronária, em múltiplos segmentos ou na presença de dilatação de cavidade ventricular esquerda. Deve ser lembrado que a cineangiocoronariografia é o teste de referência para o diagnóstico definitivo de DAC, mas, por ser invasivo e não isento de riscos (sangramento; 0,2% de mortalidade), deve ser realizada apenas quando a perspectiva de procedimento de revascularização for uma possibilidade real (43). Angiografia coronária não invasiva pode ser realizada por meio de tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Deve ser lembrado que este exame apresenta menor acurácia diagnóstica do que a cineangiocoronariografia e não é recomendado para rastreamento de DAC, mesmo em pacientes de alto risco (44).

Na suspeita de síndrome coronariana aguda, o paciente deve ser encaminhado para uma emergência; confirmado o diagnóstico, será investigado com teste funcional e, dependendo do resultado deste último, por cineangiocoronariografia.

Métodos de imagem do processo aterosclerótico podem ajudar a estratificar o risco dos pacientes, uma vez que a presença de um processo aterosclerótico já é um indicativo do

desenvolvimento de eventos cardiovasculares futuros. Além disso, permitem uma visão do impacto dos possíveis fatores de risco nas artérias do paciente avaliado. Os métodos de imagem mais utilizados incluem a medida do espessamento da camada íntima-média da carótida por meio da ecografia com efeito Doppler e a medida do índice de calcificação coronariana pela tomografia computadorizada. Esses métodos são úteis especialmente nos pacientes com risco cardiovascular intermediário. A ausência de cálcio coronário torna pouco provável a presença de aterosclerose coronariana, enquanto que a sua presença/quantidade se associa à gravidade do processo aterosclerótico e desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Pacientes com escore de cálcio ≥ 400 apresentam uma taxa elevada de eventos cardiovasculares ($\geq 20\%$ em dez anos) (45). Mais recentemente, a disponibilidade de ultrassom intravascular pôde confirmar que os pacientes com DM têm placas ateroscleróticas maiores e mais vulneráveis do que aquelas de pacientes não diabéticos, achado este capaz de prever eventos cardiovasculares em longo prazo (46).

O aspecto que vem sendo debatido intensamente é a validade de realizar rastreamento para a presença de DAC em pacientes com DM sem sintomas de cardiopatia isquêmica, pois o DM já é considerado um equivalente à presença de DAC prévia. Nos pacientes com DM, as medidas intensivas de prevenção secundária, como controle rigoroso da PA (27) e uso de estatinas (47), já devem ser instituídas a partir do diagnóstico de DM.

A American Diabetes Association (ADA) não recomenda o rastreamento da DAC apenas com base na presença de outros fatores de risco cardiovasculares (16, 42). A American Heart Association (AHA, 2007) recomenda o rastreamento apenas ao iniciar programa de exercícios vigorosos.

O rastreamento da cardiopatia isquêmica assintomática no paciente com DM se justificaria por sua prevalência elevada, pela ausência de manifestações clínicas de DAC ou presença de manifestações atípicas em uma grande proporção de pacientes (9, 43). Além

disto, nem todo paciente diabético deve ser considerado como um portador *a priori* de DAC (equivalente à presença de DAC). Idealmente, apenas aqueles com maior risco para desenvolver eventos cardiovasculares deveriam realizar o rastreamento. Uma sugestão é a de que a realização de testes diagnósticos para DAC não seja universal, mas baseada em um cálculo do risco cardiovascular (19), utilizando, por exemplo, o UKPDS *risk engine*. Devem ser levados em conta, também, outros aspectos não incluídos no cálculo de risco, como a história familiar de DCV precoce, história de eventos cardiovasculares prévios – incluindo amputações em membros inferiores, presença de doença renal e/ou neuropatia autonômica e sopros nas carótidas. Independente do risco estimado, todo o paciente com DM deve realizar ECG de repouso. O achado de ondas Q, sinais que indiquem hipertrofia de ventrículo esquerdo, alterações do segmento ST e bloqueios de ramo indicam possível DAC e recomenda-se que seja realizada investigação suplementar.

A avaliação cardiovascular sugerida para os pacientes com DM assintomáticos para DAC está resumida na Figura 1. Conforme a estratificação de risco cardiovascular inicial, o paciente é classificado em baixo (< 10% de risco para evento cardiovascular em dez anos), médio (10% a 20% de risco para evento cardiovascular em dez anos) ou alto risco cardiovascular (> 20% de risco para evento cardiovascular em dez anos) (17). Pacientes diabéticos com baixo risco cardiovascular podem ser reavaliados em 12 meses. Pacientes com risco cardiovascular intermediário e alto devem realizar pesquisa de cálcio coronário, não sendo indicada nenhuma investigação adicional se o escore de cálcio for < 400. Escore de cálcio > 400 indica teste funcional adicional (ECG esforço, respeitadas as limitações do teste ou cintilografia miocárdica ou ecocardiograma de estresse). Se o ECG de esforço sugerir isquemia miocárdica, a conduta subsequente deve ser individualizada (cintilografia miocárdica, cineangiocoronariografia), uma vez que o manejo desses pacientes não está ainda estabelecido de forma definitiva. Independente do risco cardiovascular calculado, a

investigação adicional pode ser indicada quando o paciente apresentar algum dos seguintes fatores: alterações no ECG de repouso, história e/ou presença de DVP, AVC, neuropatia autonômica, micro/macroalbuminúria ou insuficiência renal.

4. Prevenção e tratamento

A tabela 2 descreve as principais intervenções na prevenção e no tratamento para o paciente com DM portador de macroangiopatia (DAC, AVC e DVP).

4.1. Obesidade

A perda de peso é recomendada nos pacientes com sobrepeso ou obesidade, por meio de alteração do estilo de vida, como redução da ingestão calórica associada ao aumento na atividade física. O uso de fármacos antiobesidade, quando indicados, pode ser mais efetivo na redução de peso (16). A redução da ingestão de gordura saturada, gorduras trans e colesterol é sempre recomendada.

4.2. Sedentarismo

Exercícios físicos melhoram o controle glicêmico no paciente com DM2, contribuem para a perda de peso e reduzem a PA (48). Recomenda-se pelo menos 150 minutos de exercício aeróbico de intensidade moderada (50% a 70% da frequência cardíaca máxima) por semana ou pelo menos 90 minutos de exercício intenso por semana (16). Antes do início de prática de exercícios, o paciente deve realizar a avaliação da presença de doença macrovascular (DAC, DVP, AVC) e microvascular (16). Para pacientes com sequelas decorrentes de AVC prévio, deve ser adotado um programa de exercício supervisionado.

4.3. Controle glicêmico

Recomenda-se obter o melhor controle glicêmico possível, procurando-se atingir valores de HbA1c < 7%. É possível que o efeito do melhor controle glicêmico perdure mesmo após a interrupção do mesmo, como sugerido pelo estudo EDIC (25). Este estudo observacional acompanhou por nove anos a coorte original do DCCT após seu término. Foi

demonstrada uma redução de 42% no desenvolvimento de desfechos cardiovasculares no grupo de pacientes que originalmente obteve um melhor controle glicêmico associado ao tratamento intensificado do DM. Em pacientes com DM2, as evidências de que um melhor controle glicêmico diminui os eventos CV são menos claras. No estudo observacional do UKPDS, houve associação entre a redução da HbA1c e os eventos cardiovasculares, sem haver limiar de controle glicêmico. Para cada diminuição de 1 ponto percentual da HbA1c, houve redução de 18% no risco de desenvolver eventos cardiovasculares. Além disso, o seguimento da coorte original do UKPDS por mais dez anos demonstrou redução de 15% para a ocorrência de IAM (26). No último ano, foram publicados os resultados de três ensaios clínicos – ADVANCE (49), ACCORD (50), VADT (51) – que analisaram o efeito da obtenção de um controle glicêmico mais intensivo (HbA1c ~ 6%) em comparação às metas recomendadas (HbA1c < 7%).

De maneira geral, a obtenção de controle glicêmico mais intensivo não foi mais benéfica em relação à redução de eventos cardiovasculares. No entanto, o tratamento intensivo reduziu eventos cardiovasculares em subgrupos de pacientes com níveis basais de HbA1c < 8% e sem história prévia de DCV (50), ou evidências de aterosclerose pelo escore de cálcio coronário (51) ou ainda em pacientes com menor duração do DM (49). Consenso recente recomenda meta de HbA1c < 7% na prevenção da macroangiopatia do DM (ADA: recomendação grau B; AHA: recomendação IIb), individualizando as metas caso a caso (52).

O melhor controle glicêmico pode ser alcançado por meio do emprego da mudança do estilo de vida e medicamentos anti-hiperglicêmicos. Geralmente, utiliza-se uma combinação de medicamentos anti-hiperglicêmicos, usando-se fármacos que tenham mecanismos de ação diferentes. Embora não existam evidências conclusivas sobre redução do risco de DCV com qualquer medicamento antidiabético, incluindo insulina, recente metanálise demonstrou que a metformina foi o único agente que ofereceu redução no risco de mortalidade cardiovascular

(53). Entretanto, qualquer medicamento antidiabético oral pode ser utilizado, desde que respeitadas as contraindicações e os cuidados específicos de cada classe.

A metformina deve ser suspensa temporariamente quando o paciente for hospitalizado por síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca descompensada ou na insuficiência renal (TFG < 30 mL/min) (54). Em caso de realização de exames que necessitem o uso de contrastes endovenosos (cineangiocoronariografia, tomografia computadorizada), a metformina deve ser suspensa na noite anterior ao procedimento, pelo risco aumentado de acidose lática caso ocorra piora da função renal por nefropatia do contraste (55). O uso das glitazonas está contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca classes III e IV e/ou em associação com insulina em pacientes com cardiopatia estabelecida (56).

4.4. Hipertensão arterial sistêmica

Os pacientes com PA sistólica entre 130 e 139 mmHg ou diastólica entre 80 e 89 mmHg devem realizar mudança do estilo de vida, com dieta e exercícios como tratamento único por, no máximo, três meses. A dieta inclui redução da ingestão de sódio e do excesso de calorias, aumento do consumo de frutas, vegetais e derivados do leite com pouca gordura e evitar o consumo excessivo de álcool (Dieta DASH, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*). O alvo de PA é de < 130/80 mmHg (< 125/75 mmHg se creatinina elevada e proteinúria > 1,0 g/24 h). Caso os alvos de PA não sejam atingidos, deve ser iniciado tratamento farmacológico. No caso de PA sistólica \geq 140 mmHg ou diastólica \geq 90 mmHg, o tratamento farmacológico deve ser concomitante à alteração do estilo de vida (16) e deve incluir um agente iECA ou antagonista do receptor da angiotensina II. Se necessário, um diurético deve ser adicionado (tiazídico ou diurético de alça, se a TFG for menor do que 30 mL/min, ou creatinina entre 2,5 e 3,0 mg/dL) (29). Se iECA, antagonista do receptor da angiotensina II ou diurético forem usados, deve-se monitorizar o potássio sérico. A maioria dos pacientes necessitará de três ou mais drogas para atingir a PA alvo.

4.5. Dislipidemia

O uso de estatinas em pacientes diabéticos com DAC, com ou sem dislipidemia, reduz a mortalidade cardiovascular. Em pacientes sem DAC prévia, foi demonstrado que a redução de risco cardiovascular é obtida com o uso de estatinas naqueles pacientes com mais de 40 anos que tenham, além do DM, fatores de risco cardiovasculares associados (47).

Na presença de dislipidemia, a redução do LDL-colesterol é a principal meta do tratamento. Os valores de lipídeos séricos a serem atingidos com o tratamento da dislipidemia em pacientes com DM são: LDL-colesterol ≤ 100 mg/dL, triglicerídeos ≤ 150 mg/dL, HDL-colesterol ≥ 40 mg/dL e colesterol não HDL < 130 mg/dL. Na presença de risco cardiovascular elevado, recomenda-se como meta um valor de LDL-colesterol ≤ 70 mg/dL. O tratamento com estatinas deve ser instituído associado à dieta nos pacientes que não atingirem níveis de LDL-colesterol alvo (16). Na presença de HDL-colesterol baixo e/ou hipertrigliceridemia, a terapia combinada com estatinas e niacina ou estatinas e fibrato pode ser utilizada (16). No entanto, esta conduta não foi avaliada quanto a desfechos cardiovasculares ou segurança em ensaios clínicos, havendo, além disso, maior risco para elevação das transaminases, miosite e rabdomiólise.

4.6. Prevenção de trombose

A aspirina deve ser usada na dose de 75 a 162 mg/dia na prevenção secundária de pacientes diabéticos com história de DCV estabelecida (57). O uso de aspirina como prevenção primária tem sido indicado nos pacientes diabéticos com risco cardiovascular aumentado, isto é, aqueles com mais de 40 anos de idade ou com fator de risco cardiovascular adicional (história familiar de DCV, hipertensão, tabagismo, dislipidemia ou microalbuminúria) (16). Entretanto, este ainda é um tema controverso. A terapia combinada com clopidrogel pode ser usada em pacientes com DCV grave e progressiva, além de ser uma alternativa para pacientes com contraindicação à aspirina (58). Já em pacientes com DVP e

DM, o clopidogrel, 75 mg/dia, é mais efetivo do que a aspirina para reduzir eventos cardiovasculares (59).

4.7. Tabagismo

Todos os pacientes diabéticos devem ser orientados a cessar o tabagismo por meio de terapia comportamental e/ou farmacológica (16).

4.8. DAC estabelecida

A prescrição de pacientes com DAC deve incluir iECA (60), aspirina e estatinas (61) e, em caso de IAM prévio, um beta-bloqueador (62), com o objetivo de redução de mortalidade. O uso de outros medicamentos antianginosos deve ser individualizado (nitratos e bloqueadores do canal do cálcio).

As indicações de cirurgia são as mesmas utilizadas para os pacientes sem DM. Existem poucos estudos comparando o tratamento medicamentoso e cirúrgico em pacientes com DM e DAC. A cirurgia aberta é superior à angioplastia com stents, quando indicada revascularização miocárdica (63).

A presença de DM é um fator de risco independente de reestenose e eventos clínicos adversos em inúmeros estudos com stents, recobertos ou não (4, 10). Em pacientes com angina estável, com e sem DM, submetidos a um tratamento clínico ótimo não há aumento de sobrevida com o emprego concomitante de stents coronarianos (64). Nesses estudos, não foram avaliados stents recobertos com drogas ou inibidores da glicoproteína IIa/IIIb – duas intervenções que melhoram o resultado da angioplastia em pacientes diabéticos. Estudo recente demonstrou uma menor taxa de necessidade de revascularização com a utilização de stents recobertos em pacientes com DM quando comparado a stents não recobertos. Deve ser salientado que os pacientes devem permanecer em uso de tratamento antiplaquetário duplo (aspirina e clopidogrel) por pelo menos seis meses após o procedimento (65). Mesmo considerando que os stents recobertos diminuem em cerca de 75% a reintervenção em

pacientes com DM quando comparados a stents não recobertos, a reintervenção ainda é duas vezes mais frequente do que nos pacientes sem DM (10). Até o presente momento, na angina estável, parece que o tratamento clínico ótimo inicial (64) e, se necessária, a cirurgia aberta (63) são as melhores opções para os pacientes com DM e DAC. No paciente com angina instável, a revascularização percutânea pode ser uma opção, respeitando as mesmas indicações de pacientes não diabéticos.

Em relação ao paciente assintomático para DAC, a observação de que, após tratamento medicamentoso, 79% deles apresentam resolução de isquemia à cintilografia miocárdica (66) e que o rastreamento de indivíduos assintomáticos não muda seu prognóstico (67), sugere que o manejo clínico por meio de medicamentos deve ser a conduta indicada nesses pacientes. Entretanto, um estudo retrospectivo realizado em pacientes diabéticos assintomáticos demonstrou que a revascularização por cirurgia aberta determinou uma maior sobrevida em relação ao tratamento medicamentoso ou à angioplastia percutânea nos pacientes que tinham evidência de isquemia grave na cintilografia miocárdica (68). Uma análise dos resultados agrupados de dez estudos randomizados, que compararam a efetividade da revascularização miocárdica por cirurgia ou percutânea, concluiu que os pacientes diabéticos obtiveram redução da mortalidade de aproximadamente 30% após o procedimento cirúrgico (69).

4.9. AVC estabelecido

Pacientes que tiveram AVC isquêmico ou episódio isquêmico transitório devem eliminar o consumo de álcool. Aqueles que apresentam fibrilação atrial associada ao AVC devem ser anticoagulados com agentes orais, com o objetivo de um INR entre 2 e 3. Havendo contra-indicação de anticoagulação oral, deve ser utilizada a aspirina (325 mg/dia) (70). Na doença cérebro-vascular, a endarterectomia está indicada quando houver estenose de carótida $\geq 70\%$, pois este procedimento reduz o risco de AVC quando comparado ao tratamento medicamentoso na mesma situação (71).

4.10. DVP estabelecida

Pacientes com DVP sintomática devem realizar exercícios físicos supervisionados (caminhada em esteira pelo menos três vezes/semana) (72). O cilostazol pode ser utilizado em pacientes sem resposta aos exercícios, não devendo ser utilizado nos pacientes com insuficiência cardíaca. Além disto, todos os pacientes com DVP devem ser orientados quanto à prevenção de problemas relacionados ao pé diabético e à dor em repouso. A ulceração ou a gangrena do pé devem ser tratadas de imediato (16). A revascularização cirúrgica (cirurgia aberta ou endovascular) deve ser indicada na presença de claudicação incapacitante ou isquemia crítica, representada por dor em repouso e/ou lesão trófica. Grandes amputações são indicadas quando houver infecção com ameaça à vida do paciente, dor em repouso não controlada ou necrose extensa por oclusão de artéria principal (14).

Deve ser lembrado que uma intervenção multifatorial intensiva, que inclua mudança no estilo vida, controle glicêmico intensivo, uso de iECA, aspirina, estatinas e abordagem com equipe multidisciplinar é capaz de reduzir o risco de DCV fatal em pacientes com DMT2 e microalbuminúria (73).

5. Considerações finais

Além de maior risco para macroangiopatia, pacientes com DM e DCV têm pior prognóstico, apresentam menor sobrevida em curto prazo, maior risco de recorrência da doença e pior resposta aos tratamentos. Os avanços diagnósticos e terapêuticos das últimas décadas já mostram seus primeiros resultados, com redução de 50% do risco de eventos cardiovasculares nestes pacientes, mas o risco absoluto de eventos é ainda duas vezes maior em relação ao dos pacientes não diabéticos. Com base nas evidências apresentadas neste estudo, recomenda-se a adoção de uma estratégia de manejo agressivo, na qual seja prioritário o controle rígido dos fatores de risco cardiovasculares.

Referências

1. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, et al. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50(3):263-7.
2. Schaan BD, Harzheim E, Gus I. Cardiac risk profile in diabetes mellitus and impaired fasting glucose. *Rev Saude Publica* 2004;38(4):529-36.
3. Quadros AS, Sarmiento-Leite R, Bertoluci M, Duro K, Schmidt A, De Lucca G, Jr., et al. Angiographic coronary artery disease is associated with progressively higher levels of fasting plasma glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75(2):207-13.
4. Schaan BD, Quadros A, Sarmiento-Leite R, Gottschall CA. Diabetes and coronary stent implantation: experience from a reference center in interventional cardiology. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(1):38-45.
5. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6588):1651-4.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-44.
7. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995;38(9):1061-8.
8. Canavan RJ, Unwin NC, Kelly WF, Connolly VM. Diabetes- and nondiabetes-related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care: continuous longitudinal monitoring using a standard method. *Diabetes Care* 2008;31(3):459-63.

9. Beck MO, Silveiro SP, Friedman R, Clausell N, Gross JL. Asymptomatic coronary artery disease is associated with cardiac autonomic neuropathy and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22(10):1745-7.
10. Quadros A, Diemer F, Lima T, Abdalla R, Vizotto M, Gottschall CA, et al. Percutaneous coronary intervention in diabetes mellitus: an updated analysis of medical practice. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(2):327-33.
11. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction. Eur Heart J* 1996;17(9):1337-44.
12. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996;27(2):210-5.
13. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(2):185-92.
14. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(12):3333-41.
15. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371(9624):1587-94.
16. Standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S13-61.

17. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
18. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *Bmj* 2002;324(7343):939-42.
19. Dora JM, Kramer CK, Canani LH. Standards of Medical Care in Diabetes--2008: response to Hirsch, Inzucchi, and Kirkman. *Diabetes Care* 2008;31(5):e44; author reply e45.
20. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101(6):671-9.
21. Best LG, Zhang Y, Lee ET, Yeh JL, Cowan L, Palmieri V, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study. *Circulation* 2005;112(9):1289-95.
22. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
23. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(1):27-32.
24. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):854-65.

25. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-2653.
26. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
27. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj* 1998;317(7160):703-13.
28. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1565-76.
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
30. Kramer CK, Leitao CB, Canani LH, Gross JL. Impact of white-coat hypertension on microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(12):2233-7.
31. Leitao CB, Canani LH, Kramer CK, Boza JC, Pinotti AF, Gross JL. Masked hypertension, urinary albumin excretion rate, and echocardiographic parameters in putatively normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30(5):1255-60.
32. Leitao CB, Canani LH, Silveiro SP, Gross JL. Ambulatory blood pressure monitoring and type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol* 2007;89(5):315-21, 347-54.

33. Gross JL, Silveiro SP, Canani LH, Friedman R, Leitao CB, Azevedo MJ. Diabetic nephropathy and cardiac disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(2):244-56.
34. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28(1):164-76.
35. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, Gross JL, de Azevedo MJ. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(11):2402-7.
36. Gross ML, Dikow R, Ritz E. Diabetic nephropathy: recent insights into the pathophysiology and the progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2005(94):S50-3.
37. Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(2):264-7.
38. Azevedo MJ, Neto AF, Caramori ML, Beck MO, Moreira JS, Ludwig R, et al. Value of diagnostic tools for myocardial ischemia used in routine clinical practice to predict cardiac events in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective study. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(1):46-52.
39. Snow V, Barry P, Fihn SD, Gibbons RJ, Owens DK, Williams SV, et al. Evaluation of primary care patients with chronic stable angina: guidelines from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;141(1):57-64.
40. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(10):2729-36.

41. Bax JJ, Inzucchi SE, Bonow RO, Schuijf JD, Freeman MR, Barrett EJ. Cardiac imaging for risk stratification in diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(5):1295-304.
42. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27(8):1954-61.
43. Snow V, Barry P, Fihn SD, Gibbons RJ, Owens DK, Williams SV, et al. Primary care management of chronic stable angina and asymptomatic suspected or known coronary artery disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;141(7):562-7.
44. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359(22):2324-36.
45. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation* 2007;115(3):402-26.
46. Kim SH, Hong MK, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, et al. Impact of plaque characteristics analyzed by intravascular ultrasound on long-term clinical outcomes. *Am J Cardiol* 2009;103(9):1221-6.

47. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
48. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Jama* 2001;286(10):1218-27.
49. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
50. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59.
51. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-39.
52. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A Position Statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2008.
53. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2070-80.

54. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):193-203.
55. Gross JL, Friedman R, Silveiro SP. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006;354(17):1853-5; author reply 1853-5.
56. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27(1):256-63.
57. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S72-3.
58. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90(6):625-8.
59. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
60. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355(9200):253-9.
61. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140(8):650-8.

62. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989;10(5):423-8.
63. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96(6):1761-9.
64. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-16.
65. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *Bmj* 2008;337:a1331.
66. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care* 2007;30(11):2892-8.
67. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *Jama* 2009;301(15):1547-55.
68. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, Miller TD, Frye RL, Hodge DO, et al. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I311-6.

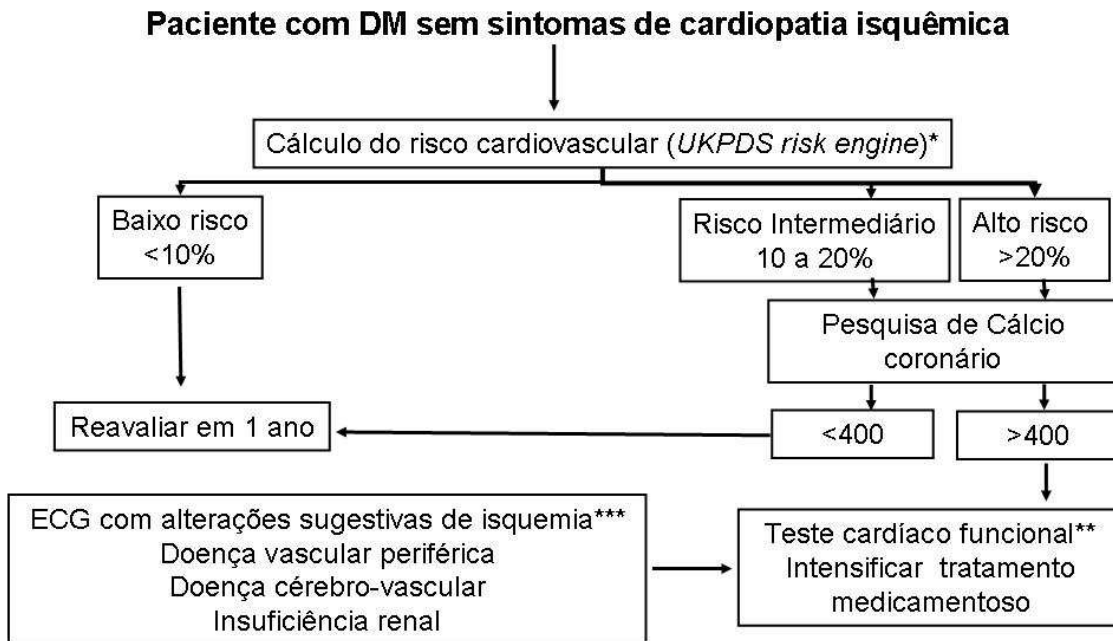
69. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373(9670):1190-7.
70. Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Jama* 1999;281(19):1830-5.
71. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339(20):1415-25.
72. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online : Update Software) 2000(2):CD000990.
73. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-91.

Tabela 1. Avaliação geral da macroangiopatia no paciente com DM.

Tipo de avaliação	Fatores em avaliação	Frequência de avaliação
Geral	Anamnese: dor torácica típica ou atípica, dispneia, claudicação intermitente, tempo conhecido de DM, eventos cardiovasculares e amputações prévias Exame físico: ausculta cardíaca, pesquisa de sopros (carotídeos, abdominais, femorais), exame de membros inferiores com palpação de pulsos periféricos	4/4 meses
Controle glicêmico	HbA1c, glicemia de jejum (glicemia pós-prandial se HbA1c alta e glicemia de jejum normal), glicemia capilar (usuários de insulina)	4/4 meses
Controle pressórico	Medida da pressão arterial supina e após 1 minuto em ortostatismo	4/4 meses
Perfil lipídico	Colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos	Anual
Outros fatores de risco modificáveis	Índice de massa corpórea, tabagismo, atividade física e dieta	4/4 meses
Avaliação renal	Albuminúria em amostra, taxa de filtração glomerular estimada (MDRD: http://www.kidney.org/klsprofessionals/gfr_calculator.cfm)	Anual
Outras	Ecografia de carótidas Ecodopler/ressonância magnética com angiografia de artérias renais Pesquisa de cálcio coronário	Individualizar

Tabela 2. Macroangiopatia no paciente com DM: medidas de prevenção, tratamento e metas a serem atingidas.

Condições	Medidas de intervenção	Metas a serem atingidas
Obesidade	Redução da ingestão calórica Aumento na atividade física Fármacos antiobesidade	IMC < 25 kg/m ²
Sedentarismo	Estimular aumento de atividade física Supervisão de exercício, se sequelas de macroangiopatia	Mínimo por semana: 150 minutos de exercício aeróbico com 50% a 70% da frequência cardíaca máxima ou 90 minutos de exercício intenso
Controle Glicêmico	Dieta hipocalórica Aumento de atividade física Agentes antidiabéticos orais Insulina	HbA1c < 7% Glicemia jejum < 70 a 130 mg/dL Glicemia pós-prandial < 180 mg/dL
Controle Pressórico	Dieta DASH Atividade física Anti-hipertensivos: iECA, ARAII, diuréticos, outros	< 130/80 mmHg < 125/75 mmHg (se ↑ creatinina sérica e/ou proteinúria > 1,0 g/24 h)
Dislipidemia	Dieta para dislipidemia Aumento de atividade física Estatinas, fibratos, niacina Controle glicêmico	LDL-colesterol ≤ 100 mg/dL (≤ 70 mg/dL se múltiplos fatores de risco ou tabagismo) Triglicerídeos ≤ 150 mg/dL HDL-colesterol ≥ 40 mg/dL não HDL < 130 mg/dL
Estado pró-trombótico	Aspirina 75 a 162 mg/dia: prevenção secundária prevenção primária, se risco cardiovascular elevado Clopidogrel 75 mg/dia, se presença de doença vascular periférica	-
Tabagismo	Terapia comportamental Terapia farmacológica	Cessação do fumo



*<http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=riskengine/>

** Ecocardiograma ou Cintilografia miocárdica de estresse ou ECG de esforço de acordo com a experiência local

*** Ondas Q, HVE, Alterações ST, BRE
Neuropatia autonômica e micro/macroalbuminúria aumentam a probabilidade de doença cardíaca, podendo ser utilizados para indicar pesquisa de cálcio coronário em indivíduos de baixo risco a critério do médico assistente.

ECG: eletrocardiograma; HVE: hipertrofia de ventrículo esquerdo; BRE: bloqueio de ramo esquerdo.

Figura 1. Algoritmo de avaliação cardiovascular sugerido para pacientes com DM sem sintomas de cardiopatia isquêmica.

São potenciais conflitos de interesse a participação de autor (JLG) em conselhos consultivos da Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Condução de estudos clínicos: Abbott, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, MannKind Co., Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Roche, Sanofi Aventis.

Capítulo II

**Patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease: a 6-year prospective evaluation
of cardiac outcomes according to the presence of angina***

* Artigo a ser submetido à publicação no periódico *Diabetic Medicine*

**Patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease: a 6-year prospective evaluation
of cardiac outcomes according to the presence of angina**

Cristina Bergmann Triches

Fernando Gerchman

Luciana Loss Reck

Maristela Oliveira Beck

Jorge Luiz Gross

Mirela Jobim de Azevedo

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Federal University of Rio Grande do Sul - Brazil

Correspondence to:

Mirela Jobim de Azevedo

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2.350, prédio 12, 4º andar

90035-003 – Porto Alegre, RS, Brazil

mirelaazevedo@gmail.com

Abstract

Aims: To compare cardiac outcomes in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease (IHD) with and without angina.

Methods: A cohort of type 2 diabetic patients with IHD [resting ECG abnormalities suggestive of myocardial ischemia and/or abnormal myocardial scintigraphy] was grouped according to the occurrence of a cardiac composite outcome, defined as myocardial infarction, myocardial revascularization procedures, or sudden death.

Results: Fifty-five type 2 diabetic patients were followed for 5.8 ± 3.5 years. During the follow-up, 25 patients (45.5%) developed the composite outcome: 17 myocardial infarctions, six myocardial revascularization procedures, and two sudden deaths. At baseline, patients with the composite outcome had more frequently angina (60 vs. 33%; $P = 0.048$), lower HDL cholesterol (39.5 ± 10.0 vs. 46.8 ± 16.3 mg/dl; $P = 0.049$) and estimated glomerular filtration rate (eGFR; 67.3 ± 19.0 vs. 79.7 ± 25.5 ml/min/1.73m²; $P = 0.050$) than patients without this outcome. Angina was a risk factor (HR 1.971; 0.884-4.393; $P = 0.097$) while HDL cholesterol (HR 0.971; 0.942-1.001, $P = 0.057$) and eGFR (HR 0.981; 0.965-0.998; $P = 0.028$) were protective factors for the cardiac composite outcome. The magnitude effect of angina as a determinant of this outcome was maintained as a tendency in multivariate Cox proportional hazards models, adjusted to HDL cholesterol and eGFR.

Conclusion: The presence of angina was associated with sudden death, acute myocardial infarction, or myocardial revascularization (cardiac composite outcome) in patients with type 2 diabetes and IHD.

Key words: type 2 diabetes, angina, ischemic heart disease, myocardial infarction, revascularization procedures, sudden death.

Introduction

Ischemic heart disease (IHD) is the leading cause of death in patients with type 2 diabetes (1) and heart disease was noted in 68% of diabetes-related death certificates among people aged 65 years or older (2). Patients with diabetes have a greater burden of atherogenic risk factors than non diabetic patients, including hypertension, obesity, lipid abnormalities, insulin resistance, and elevated plasma fibrinogen (3). Accordingly, metabolic syndrome, a condition associated with increased cardiovascular disease, occurs in more than 85 % of patients with type 2 diabetes (4).

The presence of angina in patients with type 2 diabetes, as defined by the WHO cardiovascular questionnaire (5), was a predictor of cardiac events (6,7). On the other hand, IHD is often asymptomatic in these patients and has been associated with an increased frequency of unrecognized myocardial infarction, as well as silent ischemia (8-10). Furthermore, autonomic neuropathy and diabetic nephropathy were also strongly associated with asymptomatic IHD in patients with type 2 diabetes (11) and these aspects should be taken into account in determining the relationship between IHD symptoms and cardiovascular endpoints.

It has not yet been defined whether in patients with diabetes the clinical course of IHD differs in those with and without IHD symptoms. Therefore, the aim of this study was to prospectively compare cardiac outcomes in type 2 diabetic patients with IHD with and without angina.

Methods

Patients

The original cohort of patients with type 2 diabetes began in 1996 and aimed to systematically assess the presence of micro- and macrovascular chronic diabetic complications (11). A total of 158 outpatients with type 2 diabetes consecutively attended at the Diabetes Clinic of the Endocrine Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil was studied. Briefly, patients were included if they had diabetes onset after 30 years of age, no previous episode of ketoacidosis or documented ketonuria, and no insulin requirement in the first 5 years after diabetes onset. Patients with unstable angina, recent myocardial infarction, cognitive impairment, alcohol abuse, chronic obstructive pulmonary disease, and chronic use of aminophylline or dipyridamole were excluded. Sixty patients from the original cohort had IHD at baseline and five of them were lost to follow-up. Therefore, 55 patients were included in the current study. The five lost patients were asymptomatic for IHD and had higher systolic blood pressure than included patients (193.4 ± 22.4 vs. 156.9 ± 22.4 mmHg; $P = 0.019$) without differences regarding other main clinical and laboratory characteristics.

The Hospital's Ethics Committee approved the study protocol and informed consent was obtained from each patient.

Baseline clinical evaluation

Standing height (cm) and weight (kg) were measured in shoeless subjects wearing light clothing and body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) / height (m²). Blood pressure was measured twice in the sitting position after 10 minutes of rest with a mercury sphygmomanometer (phases I and V of Korotkoff).

IHD was defined by the presence of at least one of the following (5): resting ECG abnormalities [Minnesota Codes: Q and QS patterns (1-1 to 1-3); S-T junction (J) and segment depression (4-1 to 4-4); T-wave items (5-1 to 5-3), or complete left bundle branch

block (7-1)] or perfusion abnormalities on myocardial scintigraphy at rest (fixed) or after exercise or intravenous dipyridamole infusion (single-photon emission computed tomography; GE Starcam 4000i, Milwaukee, WI). Symptomatic IHD was considered in the presence of angina and/or probable infarction based on the World Health Organization (WHO) cardiovascular questionnaire (5)(APPENDIX). Myocardial infarction was not identified by the questionnaire in any subject. The patients were then grouped according to the presence or absence of angina.

The cardiac outcomes were defined as: new myocardial infarction [Minnesota codes 1-1 to 1-3 or 7-1 on resting ECG (5), fixed non-perfused area on myocardial scintigraphy, or episode of chest pain with compatible ECG and enzyme elevations], myocardial revascularization procedures, and sudden death. Cardiac composite outcome was defined by presence of myocardial infarction, myocardial revascularization procedure, or sudden death.

Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg measured on two separate occasions or use of antihypertensive drugs (12). The UKPDS risk engine was used to estimate cardiovascular risk for non fatal coronary heart disease at 10 years (13). Fundus examination was performed through dilated pupils and diabetic retinopathy was graded as present or absent. Diabetic nephropathy was defined in the presence of timed 24-h urinary albumin excretion rate (UAER) ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ (microalbuminuria) or ≥ 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (macroalbuminuria) or 24-h proteinuria > 500 mg. Diabetic nephropathy was always confirmed in a second urine sample collected over a 3- to 6-month period (14,15). Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation: $\text{eGFR (ml min}^{-1} 1.73\text{m}^2)^{-1} = 186 \times (\text{serum creatinine}_{\text{mg/dl}})^{-1.154} \times (\text{age}_{\text{years}})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if black})$ (16). Autonomic nervous system function was assessed through five cardiovascular tests as described by Ewing and Clarke and defined by the presence of two or more altered tests:

heart-rate response to Valsalva, heart rate variation during deep breathing, blood-pressure response to sustained handgrip, immediate heart-rate response to standing and blood pressure response to standing (17).

Follow-up period was defined as the period between the first assessment and the occurrence of a cardiac outcome or the final medical evaluation.

Laboratory evaluation

After a 12-hour overnight fast blood samples were collected for measurements of glucose (glucose oxidase ultraviolet (UV) enzymatic method), total cholesterol and triglycerides (enzymatic-colorimetric methods, Merck Diagnostica, Darmstadt, Germany; Boeringher Mannheim, Buenos Aires, Argentina), HDL cholesterol (homogeneous direct method, autoanalyzer, ADVIA 1650). LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula (18). Glycated hemoglobin (HbA_{1c}) was measured by different methods during the follow-up period and results were traceable to the DCCT method by off-line calibration or through conversion formulae (19).

Statistical analyses

Comparisons were performed by Student's t test, Mann-Whitney U test, or chi-square test as appropriate. Incidence density was calculated by multiplying the total number of outcomes by 1000 and dividing this by the total number of subjects-year at risk. Kaplan-Meier event free survival curves were used to compare the probability of cardiac composite outcome according to the presence of angina at baseline. Breslow's generalized Wilcoxon test was used for statistical comparison between the curves since events occurred more frequently in the beginning of the follow-up. This is the most powerful test for detecting early differences in the probabilities of survival. Multivariate Cox's proportional hazard models were used to estimate the risk of the presence of the putative risk factors for the development of the cardiac composite outcome (dependent variable). In each constructed model independent variables

were selected if they represented possible confounding factors and were significant ($P < 0.1$) at univariate analyses. In addition, the number of independent variables included in each model take into account at least ten outcomes for each predictor (independent variables) (20). Data were expressed as mean \pm SD, median (25th percentile, 75th percentile), unless otherwise stated. A P value (two-sided) < 0.05 was considered to be statistically significant. SPSS 16.0 - Professional Statistics™, WinPepi 9.4, and MedCalc® were used for analyses.

Results

Cardiac outcomes

A total of 55 patients with type 2 diabetes (aged 60.0 ± 8.2 years; diabetes duration of 11.5 ± 6.3 years; 45.5% males), with HbA_{1c} of $8.8 \pm 2.6\%$, and a UKPDS 10-year risk score for non fatal coronary heart disease of 24.3% (15.4 - 38.7%) were followed for 5.8 ± 3.5 years (21 days to 13.8 years). During the follow-up 25 out of 55 patients (45.4%) developed the cardiac composite outcome (77.4 events/1000 patients-year): 17 (30.9%) developed myocardial infarction (52.7 events/1000 patients-year), six (10.9%) underwent revascularization procedures (18.6 events/1000 patients-year), and two patients (3.6%) had sudden death (6.2 events/1000 patients-year).

Baseline characteristics according the presence of cardiac composite outcome

The baseline clinical and laboratory characteristics of patients according to the end-of-study cardiac composite outcome (myocardial infarction, myocardial revascularization procedure, or sudden death) are described in **Table 1**. The time of follow-up, and HDL cholesterol values were lower in patients with than without the composite outcome. The presence of angina was more frequent in patients with than without the composite outcome. eGFR was lower in patients who developed the composite outcome, although the statistical significance was borderline ($P = 0.05$). No other clinical and laboratory characteristics differed between patients with and without the end-of-study cardiac composite outcome.

Use of medications for hypertension, diabetes, aspirin, and statins at baseline according to the presence or absence of cardiac composite outcome at follow-up is described in **Table 2**. Patients with the cardiac composite outcome more frequently used beta-blockers as compared to patients without the outcome. No other difference was observed regarding medications used for hypertension and diabetes as well as aspirin and statin use.

Antiangina medications in patients with and without angina at baseline

The use of antiangina medications at baseline was analyzed in order to evaluate the association of IHD symptoms with these medications (**Table 3**). The frequency of medications that could influence the presence of symptoms compatible with angina was not different in patients with and without angina.

Incidence of outcomes according to the presence of angina at baseline

The cumulative incidence of cardiac composite outcome was higher in patients with than without angina at baseline but no difference was observed in the incidence of each individual outcome (**Table 4**).

Kaplan-Meier survival curves (**Figure 1**) show the probability of the cardiac composite outcome according to the presence of angina at baseline. Angina at baseline was positively associated with the development of the cardiac composite outcome over time.

Univariate and multivariate regression analyses

Univariate and multivariate Cox proportional hazards analyses were performed to evaluate hazard ratio for the cardiac composite outcome (**Table 5**).

In univariate Cox proportional hazards models baseline eGFR was a risk factor for the cardiac composite outcome. The presence of angina was a risk factor and HDL cholesterol was a protective factor for the outcome, although conventional statistical significance was not reached.

Multivariate Cox proportional hazards models were constructed with angina, HDL cholesterol, and eGFR (Models 1, 2, and 3; Table 5) in order to determine how these variables interact to predict cardiac composite outcome. In Model 1, each 10 mg/dL increase in HDL cholesterol was associated with a 25% reduction in the cardiac composite outcome, adjusted for the presence of angina. In Model 2, each 10 ml/min/m² increase in GFR was associated with an 18% decrease in the development of cardiac composite outcome, also adjusted for angina. In Model 3, including angina, HDL, and, eGFR as independent variables, the same determinant pattern for outcome was observed. On the other hand, in all constructed models the presence of angina at baseline almost doubled the risk for development of cardiac composite outcome, adjusted to HDL cholesterol and eGFR, although with a borderline statistical significance.

Discussion

In this prospective cohort study, the presence of angina in patients with type 2 diabetes and IHD was associated with the cardiac composite cardiac outcome: myocardial infarction, myocardial revascularization, or sudden death, in both the univariate regression analysis and in the Kaplan-Meier event-free survival curves. The current study suggests that angina in these patients can predict cardiac events over approximately 6 years of follow-up. In addition, the higher GFR and HDL cholesterol values at baseline, the lower the incidence of the cardiac outcome. In multivariate regression models the presence of angina, adjusted to HDL and eGFR, almost doubled the risk for development of the cardiac composite outcome, although conventional statistical significance was not reached. However, the magnitude effect of angina as a determinant of the cardiac events was maintained even after the inclusion of HDL and GFR in the regression models as shown by the small change of angina hazard ratio for composite outcome from the univariate to the multivariate regression models.

A complete detailed clinical and laboratory evaluation of the studied sample at baseline, which included the assessment of known risk factors for cardiovascular disease such as microvascular and macrovascular chronic diabetic complications, as well as autonomic neuropathy, allowed a unique opportunity to analyze the determinants of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients who already had evidence of IHD. In addition, the prospective design with up to 6 years of follow-up and a small percentage of patients lost during the study supports current findings.

The differences in the follow-up between patients with and without the outcomes might be explained by the group definition itself. Actually, the end of follow-up in patients with the outcome was the time of the cardiac event, whereas for those without the outcome the follow-up period was extended until the last visit. On the other hand, for the same reason, the relatively shorter follow-up reflected the high cardiovascular risk of these patients, as suggested by their 10-year risk score for IHD of almost 30%.

Studies that analyzed the role of angina as a predictor for cardiac events in patients with diabetes are scarce and had conflicting results (21 - 23). In a 5-year cohort study by Choi et al. (21), conducted in patients with diabetes who had undergone coronary angiography and had significant luminal narrowing, those without angina had a higher incidence of cardiac death than those with angina. The incidence of death, non-fatal myocardial infarction, and revascularization was similar between groups. The absence of a clear definition of angina and the type of diabetes might reduce the external validity of the study. Contrasting with the present study, patients without angina had a higher frequency of traditional cardiovascular risk factors, such as diabetes duration, smoking habit, dyslipidemia, chronic kidney disease, and a lower revascularization procedures rate than patients with angina. These aspects, besides the fact that all of the patients studied had severe documented coronary artery disease, preclude any comparison with our data. On the other hand, Zellweger et al. (22) did not show

any difference in the incidence of myocardial infarction, cardiac death, and revascularization procedures between diabetic IHD patients with and without angina. Patients were followed for a shorter period of 2 years as compared with patients from the present study (22). Furthermore, in that study there was no detailed information about the type of diabetes, diabetes duration, glycemic control, as well as medications in use. Conversely, a positive association of angina with cardiac events in patients with diabetes was demonstrated by other authors. In a population based prospective four-year Finish cohort study (23), using linked national registers, the positive association of angina with cardiovascular events was even stronger in patients with than without diabetes. The Rancho Bernardo study (6) demonstrated that patients with diabetes and angina, defined by the WHO cardiovascular questionnaire, had a four-fold increased risk of dying from IHD as compared to those without angina. However it should be noted that both in the Rancho Bernardo (6) and the Finish (23) studies, patients did not have evidence of IHD at baseline, different from the current study.

HDL cholesterol and GFR are strong inverse predictors of IHD events in diabetic and non-diabetic patients without IHD as has been shown in long term observational studies (24 - 27). In our study, those who developed the cardiac composite outcome had lower HDL levels and eGFR than those who did not reach it. In the present study the inverse relationship between HDL cholesterol and eGFR with the composite cardiac outcome occurred in univariate analyses. However, this association was not confirmed in the multivariate regression analysis using HDL cholesterol, eGFR, and angina in the same model, possible due to the limited sample size. Other traditional known risk factors for cardiac outcomes were not different at baseline between patients with and without the cardiac composite outcome and were not determinant of this outcome.

A possible limitation of the present study could be related to the WHO cardiovascular questionnaire itself, since originally it was validated in patients without

diabetes (5). However, we had previously standardized this questionnaire in a prospective cohort study of patients with diabetes (7). Nevertheless, it might be taken into account that this questionnaire did not include atypical IHD symptoms or angina equivalents. The main limitation of the current study is its relatively small sample size. In fact, the estimated power to detect a true difference in the main outcome between patients with and without angina, the development of the cardiac composite outcome, is less than 40%, therefore causing an increased risk for type II error.

Data from the present study suggest that angina can predict a more aggressive course for IHD in patients with type 2 diabetes. Therefore, a more intensive surveillance for severe IHD should be carried out in these patients. In fact, it was demonstrated that diabetic patients with severe IHD identified by coronary angiography, as we supposed to be the case in patients with angina in the present study, benefited from coronary artery bypass graft surgery (28). However, in the current study the extension of myocardial ischemia was not evaluated at baseline, and our data need to be confirmed in future studies.

In conclusion, the presence of angina was associated with sudden death, acute myocardial infarction, or myocardial revascularization (cardiac composite outcome) in patients with type 2 diabetes and IHD. Typical IHD symptoms can identify a high cardiovascular risk group among diabetic patients with IHD.

References

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; **100**: 1134-1146.
2. National Diabetes Fact Sheet, 2007. Available from: www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf. Accessed on November 29, 2010.
3. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 355-365.
4. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR, Tres GS, Gross JL. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; **21**: 252-255.
5. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular Survey Method*. 2nd edition. Geneva, World Health Organization, 1982 (WHO Monograph Ser, No. 56.)
6. Carpiuc KT, Wingard DL, Kritiz-Silverstein D, Barrett-Connor E. The association of angina pectoris with heart disease mortality among men and women by diabetes status: The Rancho Bernardo Study. *Journal of Women's Health* 2010; **19**: 1433–1439.
7. Azevedo MJ, Neto AF, Caramori ML, Beck MO, Moreira JS, Ludwig R et al. Value of diagnostic tools for myocardial ischemia used in routine clinical practice to predict cardiac events in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective study. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; **50**: 46-52.

8. Niakan E, Harati Y, Rolak LA, Comstock JP, Rokey R. Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Intern Med* 1986; **146**: 2229-2230.
9. Margolis JR, Kannel WS, Feinleib M, Dawber TR, McNamara PM. Clinical features of unrecognized myocardial infarction--silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1973; **32**: 1-7.
10. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 65-71.
11. Beck MO, Silveiro SP, Friedman R, Clausell N, Gross JL. Asymptomatic coronary artery disease is associated with cardiac autonomic neuropathy and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1745-1747.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL. 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**: 2560-2572.
13. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001; **101**: 671-679.
14. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; **28**: 164-176.
15. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. *Diabetes Care* 2010; **33** Suppl 1:S11-61.

16. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 137-147.
17. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; **285**: 916-918.
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**: 499-502.
19. Camargo JL, Zelmanovitz T, Paggi A, Friedman R, Gross JL. Accuracy of conversion formulae for estimation of glycohaemoglobin. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; **58**: 521-528.
20. Fletcher FH, Fletcher SW, Wagner EH. Chance. In: *Clinical Epidemiology. The essentials*. 3rd ed. Williams & Wilkins 1996; **9**: 195-216.
21. Choi EK, Koo BK, Kim HS, Cho YM, Kang HJ, Cho YS et al. Prognostic significance of asymptomatic coronary artery disease in patients with diabetes and need for early revascularization therapy. *Diabet Med* 2007; **24**: 1003-1011.
22. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *European Heart Journal* 2004; **25**: 543-550.
23. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimaki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006; **295**: 1404-1411.

24. Toth PP, Davidson MH. High-density lipoproteins: marker of cardiovascular risk and therapeutic target. *Journal of Clinical Lipidology* 2010; **4**: 359 - 364.
25. van Hateren KJJ, Landman GWD, Kleefstra N, Logtenberg SJJ, Groinier KH, Kamper AM. The lipid profile and mortality risk in elderly type 2 diabetic patients: a ten-year follow-up study (ZODIAC-13). *PLoS ONE*, www.plosone.org. 2009; **4**: e8464.
26. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**:1813-1821.
27. Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* published online: 30 July 2010.
28. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; **360**: 2503 - 2515.

Table 1. Baseline characteristics of patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease according to the presence of cardiac composite outcome at follow-up.

	With composite outcome	Without composite outcome	P
N	25	30	-
Males	13 (52.0%)	12 (40.0%)	0.373 ¹
Age (years)	61.7 ± 7.2	58.5 ± 8.6	0.163 ²
Follow-up period (years)	3.8 ± 2.1	7.6 ± 3.6	<0.001 ²
Diabetes duration (years)	11.9 ± 6.3	11.1 ± 6.4	0.644 ²
Current smoking	3 (12.0%)	9 (30.0%)	0.108 ¹
Angina	15 (60.0%)	10 (33.3%)	0.048 ¹
Family history of IHD	14 (56.0%)	16 (57.1%)	0.933 ¹
BMI (Kg/m ²)	29.2 ± 3.7	28.5 ± 3.7	0.495 ²
Hypertension	24 (96.0%)	28 (93.3%)	0.665 ¹
Systolic blood pressure (mmHg)	158.8 ± 20.4	153.9 ± 25.3	0.432 ²
Diastolic blood pressure (mmHg)	87.3 ± 10.0	86.0 ± 12.9	0.671 ²
eGFR (ml/min/1.73m ²)	67.3 ± 19.0	79.7 ± 25.5	0.050 ²
Serum creatinine (mg/dl)	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.4	0.111 ²
UAER (µg/min)	25.0 (9.4 - 393.5)	30.0 (5.2 – 116.0)	0.398 ³
Fasting plasma glucose (mg/dl)	208.7 ± 84.6	176.5 ± 66.6	0.121 ²
HbA _{1c} (%)	8.8 ± 2.5	8.8 ± 2.8	0.993 ²
Total cholesterol (mg/dl)	227.2 ± 46.0	220.3 ± 39.6	0.548 ²
HDL cholesterol (mg/dl)	39.5 ± 10.0	46.8 ± 16.3	0.049 ²
Triglycerides (mg/dl)	181.0 (119.0 - 272.0)	171.5 (109.5 - 214.8)	0.205 ³

LDL cholesterol (mg/dl)	144.6 ± 35.8	139.9 ± 35.7	0.629 ²
10-year UKPDS risk score (%)	28.2 (19.5 - 44.4)	20.5 (9.5 - 37.9)	0.086 ³
Autonomic neuropathy	12 (63.2%)	14 (56.0%)	0.632 ¹
Diabetic retinopathy	17 (70.8%)	15 (51.7%)	0.157 ¹
Diabetic nephropathy	16 (64.0%)	19 (63.3%)	0.959 ¹

Cardiac composite outcome = myocardial infarction, myocardial revascularization procedure, or sudden death. IHD = ischemic heart disease; BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; UAER = urinary albumin excretion rate. ¹Chi-square test, ²Student's t test and ³Mann-Whitney U test. Data are expressed as the number of patients with the characteristic (%), mean ± standard deviation, median (P²⁵ - P⁷⁵).

Table 2. Medication use at baseline in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease according to the presence of cardiac composite outcome at follow-up.

	With composite outcome n = 25	Without composite outcome n = 30	<i>P</i> ¹
Medications for Hypertension			
ACE inhibitors	9 (36.0 %)	8 (26.7 %)	0.657
Beta-blockers	10 (40.0 %)	2 (6.7 %)	0.009
Calcium channel blockers	8 (32.0 %)	10 (33.3 %)	0.861
Others (diuretic, methyldopa)	5 (20.0 %)	8 (26.7 %)	0.794
Medications for Diabetes			
No medications, diet only	2 (8.0 %)	4 (13.3 %)	0.251
Oral agents	10 (40.0 %)	14 (46.7 %)	0.932
Insulin or insulin + oral agents	12 (48.0%)	10 (33.3 %)	0.794
Aspirin			
	6 (24.0 %)	5 (16.7 %)	0.657
Statins			
	2 (8.0 %)	0 (0 %)	-

Cardiac composite outcome = myocardial infarction, myocardial revascularization procedure, or sudden death. ¹Chi-square test; ACE = angiotensin converting enzyme. Data are expressed as the number of patients with the characteristic (%).

Table 3. Antiangina medications in patients with and without angina at baseline.

	With Angina	Without Angina	P
	n = 25	n = 30	
No antiangina medication	12 (48.0%)	19 (63.3%)	0.389
Beta-blockers	8 (32 %)	4 (13.3 %)	0.184
Calcium channel blockers	12 (48 %)	6 (20 %)	0.057
Nitrates	5 (20 %)	2 (6.7 %)	0.289

ACE = Angiotensin converting enzyme. Data are expressed as the number of patients with the characteristic (%).

Table 4. Incidence of cardiac outcomes in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease according to the presence or absence of angina at baseline.

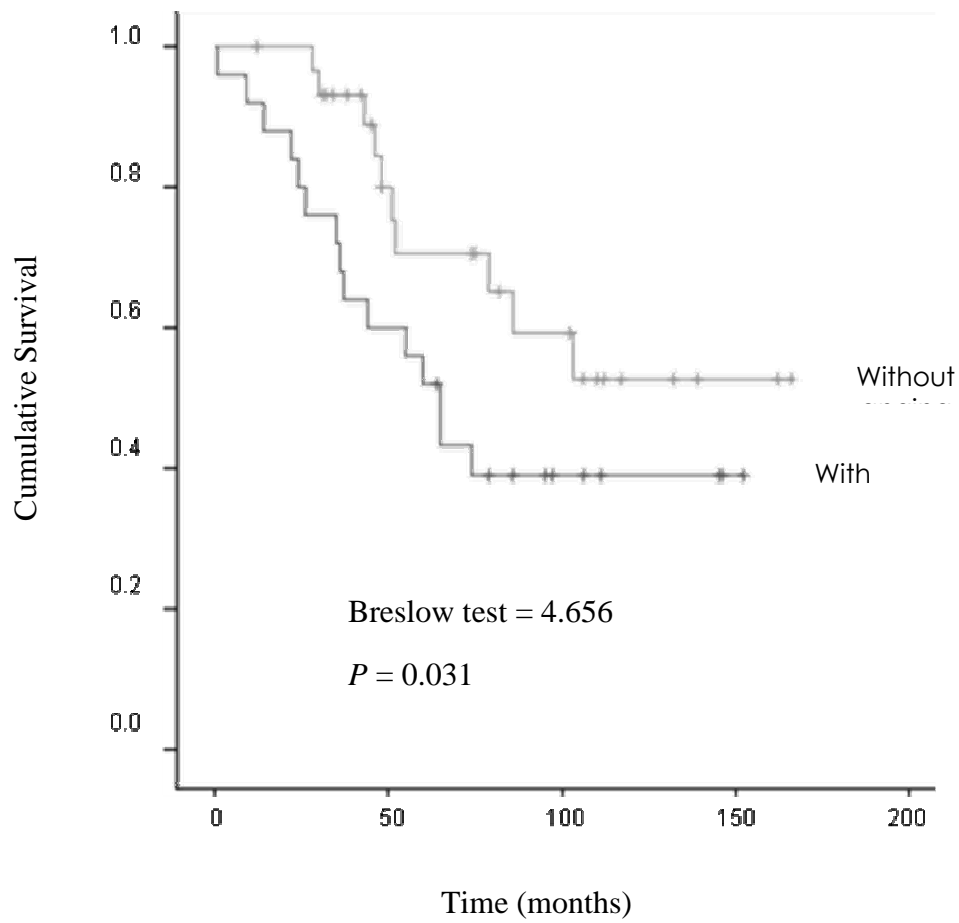
Cardiac outcomes	With Angina	Without Angina	P
	n = 25	n = 30	
Sudden death			
n	1	1	-
Cumulative incidence	4.0 %	3.3 %	0.895 ¹
Myocardial infarction			
n	11	6	-
Cumulative incidence	44.0 %	20.0 %	0.055 ¹
Myocardial revascularization procedures			
N	3	3	-
Cumulative incidence	12.0 %	10.0 %	0.813 ¹
Cardiac composite outcome			
n	15	10	-
Cumulative incidence	60.0 %	33.3 %	0.048 ¹

Cardiac composite outcome = sudden death, myocardial infarction, or revascularization procedures. ¹Chi-square test.

Table 5. Cox proportional hazards models: hazard ratios for the end-of-study cardiac composite outcome (dependent variable).

Independent variables	Hazard Ratio	95% CI	P
Univariate analyses			
Angina	1.971	0.884 – 4.393	0.097
HDL cholesterol	0.971	0.942 – 1.001	0.057
eGFR (ml/min/1.73m²)	0.981	0.965 – 0.998	0.028
Multivariate analyses			
Model 1. Angina and HDL cholesterol			
Angina	2.043	0.899 – 4.642	0.088
HDL cholesterol (mg/dL)	0.966	0.937 – 0.998	0.045
Model 2. Angina and eGFR			
Angina	1.760	0.780 – 3.968	0.173
GFR (ml/min/1.73m ²)	0.983	0.957 – 1.000	0.047
Model 3. Angina, HDL cholesterol, and eGFR			
Angina	1.718	0.739 – 3.995	0.209
HDL cholesterol (mg/dL)	0.973	0.942 – 1.004	0.090
GFR (ml/min/1.73m ²)	0.985	0.968 – 1.003	0.100

Cardiac composite outcome = sudden death, myocardial infarction, or revascularization procedures; IHD = ischemic heart disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate.



No. at Risk

With angina	25	14	10	10
Without angina	30	24	21	20

Figure 1. Kaplan-Meier survival curves comparing cardiac composite outcome (sudden death, myocardial infarction, or revascularization procedures) in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease according to the presence of angina at baseline.

APPENDIX**WHO CARDIOVASCULAR QUESTIONNAIRE****Section A: Chest Pain on Effort**

1. *Have you had any pain or discomfort in your chest?*

Yes

No

If "No" proceed to Section C.

If "Yes" ask next question. (If during the remainder of section A an answer is recorded in a box marked *, proceed to section B)

2. *Do you get it when you walk uphill or hurry?*

Yes

No *

Never hurries or walks uphill

3. *Do you get it when you walk at an ordinary pace on the level?*

Yes

No

4. *What do you do if you get it while you are walking?*

Stop or slow down

Carry on *

(Record "Stop or slow down" if subject carries on after taking nitroglycerine)

5. *If you stand still, what happens to it?*

Relieved

Not relieved *

6. *How soon?*

10 minutes or less

More than 10 minutes

7. *Will you show me where it was?*

Sternum (upper or middle) *

Sternum (lower)

Left anterior chest

Left arm

Other

(Record all areas mentioned)

8. *Do you feel it anywhere else?*

Yes

No

(If "Yes", record additional information as above)

Section B: Possible Infarction

9. *Have you ever had a severe pain across the front of your chest lasting for half an hour or more?*

Yes

No

Diagnostic Criteria for Angina Pectoris and Possible Infarction

"**Angina**" is defined as being present in subjects who answer as follows:

Question 1: "Yes"

Question 2 or 3: "Yes"

Question 4: "Stop or slow down"

Question 5: "Relieved"

Question 6: "10 minutes or less"

Question 7: (a) Sternum (upper or middle, or lower), or (b) left anterior chest and left arm.

(If interviewing instructions are correctly observed throughout, it is sufficient to check the answer to Question 7)

"**Pain of possible infarction**" is defined as being present in subjects who answer as follows:

Question 9: "Yes"

T823d Triches, Cristina Bergmann

Doença macrovascular em pacientes com diabetes melito tipo 2: aspectos do manejo clínico e avaliação de angina pectoris como fator de risco para eventos cardíacos / Cristina Bergmann Triches ; orient. Fernando Gerchman, Mirela Jobim de Azevedo. – 2010.

72 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Diabetes mellitus tipo 2 2. Angina pectoris 3. Doenças vasculares 4. Fatores de risco I. Gerchman, Fernando II. Azevedo, Mirela Jobim de III. Título.

NLM: WK 810

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA