

Janine Hatsumi Miyamoto

**Prevalência de Síndrome Metabólica em
Diabetes Mellitus tipo 2 e associação com Doença
Coronariana**

São José do Rio Preto

2011

Janine Hatsumi Miyamoto

**Prevalência de Síndrome Metabólica em
Diabetes Mellitus tipo 2 e associação com Doença
Coronariana**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto para
obtenção do Título de Mestre no Curso de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Eixo
Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. José Paulo Cipullo

Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Pires

São José do Rio Preto

2011

Miyamoto, Janine Hatsumi

Prevalência de Síndrome Metabólica em Diabetes Mellitus tipo 2 e
associação com Doença Coronariana

São José do Rio Preto, 2011

73 p

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio
Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. José Paulo Cipullo

Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Pires

1. Síndrome Metabólica; 2. Diabetes Mellitus tipo 2; 3. Doença
Arterial Coronariana.

Janine Hatsumi Miyamoto

**Prevalência de Síndrome Metabólica em
Diabetes Mellitus tipo 2 e associação com Doença
Coronariana**

BANCA EXAMINADORA

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Presidente e Orientador: Prof. Dr. José Paulo Cipullo

2º Examinador: Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin

3º Examinador: Prof. Dr. Antonio Roberto Chacra

Suplentes: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann

São José do Rio Preto

2011

Sumário

Dedicatória.....	i
Agradecimentos Especiais.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Lista de Tabelas e Quadros.....	iv
Lista de Abreviaturas.....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Definição de Diabetes Mellitus.....	1
1.2. Incidência e prevalência de Diabetes Mellitus.....	1
1.3. Etiopatogenia do Diabetes Mellitus.....	4
1.4. Classificação e diagnóstico do Diabetes Mellitus.....	5
1.5. Manifestações clínicas do Diabetes Mellitus.....	11
1.6. Patogênese do Diabetes Mellitus.....	12
1.7. Definição de Síndrome Metabólica.....	16
1.8. Prevalência de Síndrome Metabólica.....	18
1.9. Prevalência de Síndrome Metabólica no Diabetes Mellitus.....	19
1.10. Objetivo.....	22

2. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	23
2.1. Desenho do estudo.....	23
2.2. Caracterização dos pacientes.....	23
2.3. Fonte de dados.....	23
2.4. Critérios de inclusão.....	23
2.5. Critérios de exclusão.....	23
2.6. Grupo estudado.....	24
2.7. Parâmetros estudados.....	24
2.7.1. Dados demográficos.....	24
2.7.2. Características clínicas e metabólicas.....	24
2.8. Métodos laboratoriais.....	26
2.9. Análise estatística.....	28
3. RESULTADOS.....	29
3.1. Características dos pacientes do estudo com DM 2.....	29
3.1.1. Características clínicas dos pacientes com DM 2.....	30
3.1.2. Características laboratoriais do controle do DM 2.....	31
3.1.3. Características laboratoriais da dislipidemia nos pacientes com DM 2.....	31
3.1.4. Características da hipertensão arterial nos pacientes com DM2.....	32
3.2. Análise para avaliar Síndrome Metabólica.....	33

3.2.1. Análise de regressão logística para avaliar os componentes da Síndrome Metabólica.....	35
3.3. Análise para avaliar outros fatores de risco.....	36
3.3.1. Análise de regressão logística para avaliar idade dos pacientes com DM 2.....	37
3.3.2. Análise de regressão logística para avaliar o tempo de diagnóstico de DM 2.....	38
3.3.3. Análise de regressão logística para avaliar o controle do DM 2.....	39
4. DISCUSSÃO.....	41
5. CONCLUSÕES.....	54
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

Dedicatória

Esta dissertação é dedicada

Ao meu esposo Lairton,

Aos meus pais

E aos meus irmãos Mineo (in memoriam) e Eliane.

Agradecimentos Especiais

Ao Prof. Dr. José Paulo Cipullo, orientador do presente trabalho, o meu mais sincero agradecimento, pela sábia orientação.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Pires, co-orientador deste trabalho, pelo que me ensinou ao longo destes anos de convivência.

Ao Prof. Dr. José Antonio Cordeiro, pela importante contribuição nas análises estatísticas.

Agradecimentos

Aos coordenadores e orientadores do Curso de Pós-Graduação da FAMERP, por todas as orientações e incentivos.

Aos funcionários da Pós-Graduação, pela atenção, paciência e colaboração.

Aos colegas da Faculdade de Medicina da Universidade Camilo Castelo Branco, pela colaboração e elevado espírito de coleguismo demonstrado durante a redação deste trabalho.

À minha secretária Rosana Correa da Silva, pelo apoio e compreensão durante o desenvolvimento deste trabalho.

Lista de Tabelas e Quadros

Tabela 1.	Frequências de diabetes mellitus em amostras populacionais na faixa etária de 30 a 69 anos, em algumas capitais brasileiras.....	3
Quadro 1.	Classificação etiológica do diabetes mellitus segundo a “Associação Americana de Diabetes” – 2011.....	8
Quadro 2.	Critérios para diagnóstico de diabetes mellitus em adultos, através de glicemia (mg/dL) no plasma venoso, de acordo com a “Associação Americana de Diabetes” – 2011	10
Quadro 3.	Identificação de síndrome metabólica, conforme o “National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III”.....	18
Tabela 2.	Características dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2.....	29
Tabela 3.	Características clínicas dos pacientes com DM 2.....	30
Tabela 4.	Características laboratoriais do controle do DM 2.....	31
Tabela 5.	Características laboratoriais da dislipidemia nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2.....	32
Tabela 6.	Características da hipertensão arterial nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2.....	33
Tabela 7.	Associação de doença coronariana em pacientes diabéticos com síndrome metabólica e sem síndrome metabólica.....	34

Tabela 8. Associação da idade com doença coronariana em pacientes diabéticos com síndrome metabólica e sem síndrome metabólica.....	34
Tabela 9. Associação da cintura abdominal com doença coronariana....	35
Tabela 10. Associação da glicemia de jejum com doença coronariana...	36
Tabela 11. Associação da hipertensão arterial sistêmica com doença coronariana.....	36
Tabela 12. Associação da dislipidemia com doença coronariana.....	36
Tabela 13. Associação da idade dos pacientes com doença coronariana..	37
Tabela 14. Associação do tempo de diagnóstico de diabetes mellitus com doença coronariana.....	38
Tabela 15. Associação da glicemia pós-prandial com doença coronariana.....	39
Tabela 16. Associação da hemoglobina glicada com doença coronariana.....	40

Lista de Abreviaturas

CA – Cintura abdominal

CT – Colesterol total

DC – Doença coronariana

DM – Diabetes mellitus

DM 2 – Diabetes mellitus tipo 2

GJ – Glicemia de jejum

GPP – Glicemia pós-prandial

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HbA1c – Hemoglobina glicada

HDL-Col – HDL colesterol

IAM – Infarto agudo do miocárdio

LDL-Col – LDL colesterol

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

SM – Síndrome metabólica

TG – Triglicerídeos

Resumo

Diabetes Mellitus constitui um grupo de doenças metabólicas caracterizado por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, na sua ação periférica ou em ambas. As manifestações clínicas do diabetes são amplas e podem compreender desde intolerância assintomática à glicose até complicações agudas como a cetoacidose diabética ou complicações de evolução lenta, tais como alterações vasculares e neurológicas. As alterações vasculares atingem praticamente todos os vasos do organismo, pequenos e grandes, constituindo a micro e a macroangiopatia, respectivamente. As principais expressões clínicas da microangiopatia são a retinopatia e a nefropatia diabética. A macroangiopatia é representada pela aterosclerose mais precoce, mais grave e mais frequente que a observada na população não diabética. O não estabelecimento ou definição de um limiar glicêmico em diabéticos e a persistência desta relação em não-diabéticos sugerem que a glicemia é uma variável contínua de risco, da mesma forma que outros fatores de risco cardiovascular. A dislipidemia diabética caracteriza-se pelo aumento de partículas de LDL pequenas e densas, pela redução do HDL colesterol e valores elevados de triglicérides. Diabetes ou pré-diabetes, baixo valor de HDL colesterol, triglicérides elevado e hipertensão são fatores de risco que,

ligados à obesidade central, formam a síndrome metabólica e aumentam em 1,5 vezes a mortalidade geral e em 2,5 vezes, a cardiovascular. Diante do exposto, o propósito do estudo foi avaliar a prevalência de síndrome metabólica de acordo com a definição do “National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III” em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e a sua associação e a dos seus componentes com a doença coronariana. Um total de 610 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foram analisados, retrospectivamente, quanto à idade, sexo e características clínicas e metabólicas. A prevalência de síndrome metabólica foi de 78,4%. A Análise comparativa entre os grupos com e sem síndrome metabólica mostrou associação significativa com a doença coronariana ($p=0,032$). Por meio de regressão logística, a circunferência abdominal ($p=0,79$) e a glicemia de jejum ($p=0,13$) não foram significativas. A hipertensão arterial ($p=0,01$) e a dislipidemia ($p=0,005$) evidenciaram associação significativa com a doença coronariana. Portanto, podemos concluir que a síndrome metabólica tem alta prevalência em pacientes com diabetes mellitus tipo 2; mostrou associação com doença coronariana e entre os seus componentes, a hipertensão arterial e a dislipidemia denotaram associação significativa.

Abstract

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from insulin secretion defects, in its peripheral action, or both. Clinical manifestations of diabetes are broad and can range from asymptomatic glucose intolerance to acute complications as diabetic ketoacidosis or complications of slow evolution, such as neurological and vascular changes. Vascular changes affect virtually every body's blood vessels, large and small ones, constituting macro-and microangiopathy, respectively. The main clinical expressions of microangiopathy are diabetic nephropathy and retinopathy. The macroangiopathy is represented by early atherosclerosis, more severe and more frequent than that observed in non-diabetic population. The non-establishment or definition of a glycemic threshold in diabetic patients and the persistence of this relationship in non-diabetics suggest that glucose is a continuous variable risk, as well as other cardiovascular risk factors. The diabetic dyslipidemia is characterized by an increase in LDL small and dense particles, the reduction in HDL-cholesterol and high triglycerides levels. Diabetes or pre-diabetes, low HDL-cholesterol, high triglycerides and arterial hypertension are risk factors, when linked to central obesity, form the metabolic syndrome and 1.5-fold increase in overall mortality and 2.5 in cardiovascular mortality.

Given the above, the purpose of the study was to assess the prevalence of metabolic syndrome according to the definition of the National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III in patients with type 2 diabetes mellitus, its association and components with coronary disease. A total of 610 patients with type 2 diabetes mellitus were retrospectively analyzed, concerning age, gender, clinical and metabolic characteristics. The prevalence of metabolic syndrome was 78.4%. The comparative analysis between the groups with and without metabolic syndrome was significantly associated with coronary artery disease ($p=0.032$). By means of logistic regression, waist circumference ($p=0.79$) and fasting glucose ($p=0.13$) were not significant. The arterial hypertension ($p=0.01$) and dyslipidemia ($p=0.005$) showed significant association with coronary artery disease. Therefore, we can conclude that the metabolic syndrome is highly prevalent in patients with type 2 diabetes mellitus; it has shown an association with coronary heart disease and among its components, arterial hypertension and dyslipidemia indicate a significant association.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Definição de diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) constitui um grupo de doenças metabólicas caracterizado por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, na sua ação periférica ou em ambas. A hiperglicemia crônica do diabetes é associada a danos de longo prazo, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente: olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos.⁽¹⁻⁵⁾

1.2. Incidência e prevalência de diabetes mellitus

É considerado uma das principais doenças crônicas que afetam o homem moderno, acometendo integrantes das diferentes classes sócio-econômicas. Sua importância vem crescendo nas últimas décadas em quase todos os países, em decorrência de fatores como aumento da taxa de urbanização, aumento da expectativa de vida, industrialização, sedentarismo, dietas hipercalóricas e ricas em hidratos de carbono de absorção rápida, obesidade e maior sobrevida do paciente diabético. Além disso, existem fortes evidências de que alguns grupos étnicos de países em desenvolvimento apresentam prevalência de diabetes muito mais elevada

do que a encontrada em países industrializados, em especial as populações que sofreram mudanças significativas no seu hábito de vida durante períodos de tempo relativamente curtos. O número de casos de diabetes no mundo no ano de 2000 era de 171 milhões, 11% maior que a estimativa prevista de 154 milhões e existem projeções de que haverá mais de 366 milhões de diabéticos no ano 2030.⁽⁶⁻⁹⁾

Em 1992, o Censo Nacional de Diabetes do Ministério da Saúde (Estudo multicêntrico sobre a prevalência de DM no Brasil, 1992) publicou os coeficientes de prevalência de diabetes mellitus encontrados em algumas capitais brasileiras (Tabela 1). Os valores observados variaram de 5,2% a 9,6%, sendo Brasília e São Paulo as cidades com a menor e a maior frequência de casos, respectivamente. Em Ribeirão Preto (SP), a prevalência de diabetes na população urbana de 30 a 69 anos foi de 12,1% e intolerância a glicose de 7,7%.^(10,11)

Pesquisas realizadas em outros países também revelaram a prevalência do DM muito variável. Em algumas comunidades, a doença é extremamente rara, como na população de esquimós que vivem no Alasca, com frequência menor que 1%.⁽¹²⁾ De fato, Mc Donald, em 1970, demonstrou apenas um caso entre 4249 esquimós nativos da Groenlândia.⁽¹³⁾ No outro extremo, estão as comunidades dos indígenas

Pima que vivem no Arizona (EUA) e a comunidade urbana da ilha Nauru (O. Pacífico – Micronésia), com prevalência acima de 40%.^(7,14)

Tabela 1. Frequências de diabetes mellitus em amostras populacionais na faixa etária de 30 a 69 anos, em algumas capitais brasileiras.

Capitais	Número de indivíduos	Frequência absoluta de DM	Frequência percentual DM
Belém	2841	210	7,1
Brasília	2740	140	5,2
Fortaleza	2958	191	6,4
João Pessoa	1856	158	7,9
Porto Alegre	3002	265	8,8
Recife	2150	144	6,4
Rio de Janeiro	2051	164	7,4
Salvador	2242	187	7,8
São Paulo	2007	196	9,6
Total	21847	1655	7,6

Fonte: Estudo multicêntrico sobre a prevalência de DM no Brasil, Ministério da Saúde, 1992.

1.3. Etiopatogenia do diabetes mellitus

A etiopatogenia do DM não está ainda esclarecida, apesar do envolvimento de fatores ambientais e genéticos já ser conhecido pelos médicos hindus desde o século X A.C..⁽¹⁵⁾ A agregação familiar e os estudos clássicos com gêmeos indicam que os componentes genéticos são muito importantes na patogênese da doença, mas a natureza específica desses determinantes é desconhecida, em parte devido à heterogeneidade genética da doença. Todos os diferentes padrões de herança já foram propostos e são provavelmente corretos, pelo menos para alguns dos tipos específicos da doença.

A importância do complexo HLA (“Human Leukocyte Antigens”) na patogênese do diabetes mellitus tipo 1 foi inicialmente descrita em 1973, quando foi detectada frequência aumentada do antígeno B15 entre os indivíduos com a doença. Posteriormente este aumento foi confirmado para os antígenos B8, B18 e B40.⁽¹⁶⁾ Mais recentemente, foi demonstrado que 90% desses pacientes são portadores dos antígenos DR3 e DR4, frequência significativamente maior que a de 58% observada na população geral.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

Entre os fatores ambientais desencadeantes do DM estão certos agentes infecciosos e químicos, esses últimos tóxicos à célula beta, tais como o aloxano, a estreptozotocina e a pentamidina.⁽²¹⁻²³⁾ Os agentes

infecciosos mais importantes compreendem vírus como o da caxumba, das enteroviroses, da rubéola congênita e da citomegalovirose.⁽²⁴⁻²⁷⁾ Em relação aos fatores patogênicos endógenos, a participação dos auto-anticorpos específicos tem sido ressaltada, uma vez que já foi demonstrada sua presença em aproximadamente 80% dos pacientes. Entre eles estão os anticorpos para o citoplasma das células das ilhotas pancreáticas (“islet-cell cytoplasmic autoantibodies – ICA”), os anticorpos antiácido glutâmico descarboxilase (“glutamic acid descarboxilase – GAD”) e os auto-anticorpos anti-insulina (“insulin autoantibodies – IAA”).^(19,28,29)

1.4. Classificação e diagnóstico do diabetes mellitus

A classificação do DM obedece a critérios estabelecidos por um grupo de diabetólogos norte-americanos e europeus que se reuniu em Bethesda (EUA) em abril de 1978, sob o patrocínio dos “National Institutes of Health”. Dos encontros realizados surgiu uma nomenclatura abrangente dos diversos tipos da doença,⁽³⁰⁾ em substituição aos critérios⁽³¹⁾ até então utilizados, que rotulavam como diabéticos um número considerável de pacientes que se mostravam normais mesmo após décadas de seguimento.

Em maio de 1995, sob o patrocínio da “American Diabetes Association” (ADA), reuniu-se um comitê de diabetólogos com o objetivo

de rever os conceitos estabelecidos e propor mudanças na classificação e diagnóstico do diabetes mellitus.⁽¹⁾ As conclusões desse grupo de estudos (e, ao longo do tempo, as modificações) quanto aos tipos de DM e características diagnósticas,⁽²⁻⁵⁾ estão sumarizadas nos quadros 1 e 2 e serão apresentadas a seguir.

Os tipos de DM segundo os critérios citados são:

1. O diabetes tipo 1, com destruição das células β , geralmente levando à deficiência absoluta de insulina que se caracteriza pela dependência à insulina, instabilidade metabólica com tendência à cetose e predominância em crianças e jovens. Está associado a certos tipos de antígenos de histocompatibilidade e a presença permanente ou transitória de anticorpos antiilhotas pancreáticas (ICA) e antiácido glutâmico descarboxilase (anti-GADs).
2. O diabetes tipo 2, caracterizado pela resistência à insulina com deficiência de insulina relativa até um defeito secretório de insulina predominante, abrange a grande maioria dos casos e incide geralmente em indivíduos obesos, com idade igual ou superior a 40 anos, podendo também aparecer em indivíduos mais jovens.

3. Outros tipos específicos de diabetes incluem defeitos genéticos de célula β , defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, diabetes induzido por drogas ou substâncias químicas, infecções, formas incomuns de diabetes imuno mediado e outras síndromes genéticas, às vezes associadas ao diabetes.

4. O diabetes gestacional, definido como qualquer grau de intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez.

As categorias de risco para diabetes:

1. Glicemia de jejum alterada (“Impaired Fasting Glucose – IFG”) quando os níveis da glicemia de jejum estão entre 100 mg/dL e 125 mg/dL.

2. Tolerância diminuída à glicose (“Impaired Glucose Tolerance – IGT”), quando o valor de 2 horas no teste oral de tolerância à glicose (TOTG) está de 140 mg/dL a 199 mg/dL.

3. Hemoglobina glicada (A1c) entre 5,7 e 6,4%.

Quadro 1. Classificação etiológica do diabetes mellitus segundo a “American Diabetes Association” – 2011.

I.	Diabetes tipo 1 (destruição de célula β , normalmente conduzindo a deficiência absoluta de insulina)	
	A. Imuno mediado	
	B. Idiopático	
II.	Diabetes tipo 2 (pode variar desde uma resistência à insulina com deficiência de insulina relativa até um defeito de secreção predominante)	
III.	Outros tipos específicos	
	A. Defeitos genéticos da função da célula β	
	1.	Cromossomo 12, HNF-1 α (MODY 3)
	2.	Cromossomo 7, glicoquinase (MODY 2)
	3.	Cromossomo 20, HNF-4 α (MODY 1)
	4.	Cromossomo 13, fator promotor insulina-1 (IPF-1; MODY 4)
	5.	Cromossomo 17, HNF-1 β (MODY 5)
	6.	Cromossomo 2, Neuro D1 (MODY 6)
	7.	DNA mitocondrial
	8.	Outros
	B. Defeitos genéticos na ação da insulina	
	1.	Resistência à insulina tipo A
	2.	Leprechaunismo
	3.	Síndrome de Rabson-Mendenhall
	4.	Diabetes lipotrófica
	5.	Outros
	C. Doenças do pâncreas exócrino	
	1.	Pancreatites
	2.	Trauma/pancreatectomia
	3.	Neoplasia
	4.	Fibrose Cística
	5.	Hemocromatose
	6.	Pancreatopatia fibrocalculosa
	7.	Outros
	D. Endocrinopatias	
	1.	Acromegalia
	2.	Síndrome de Cushing
	3.	Glucagonoma
	4.	Feocromocitoma
	5.	Hipertireoidismo
	6.	Somatostatina
	7.	Aldosteronoma
	8.	Outros
	E. Induzido por droga ou substância química	
	1.	Vacor
	2.	Pentamidina
	3.	Ácido nicotínico
	4.	Glicocorticóides
	5.	Hormônio Tireoideano
	6.	Diazóxido
	7.	Agonistas β -adrenérgicos
	8.	Tiazídicos
	9.	Dilantin
	10.	Interferon- α
	11.	Outros
	F. Infecções	
	1.	Rubéola congênita
	2.	Citomegalovírus
	3.	Outros
	G. Formas incomuns de diabetes imuno mediado	
	1.	Síndrome de “Stiff-man”
	2.	Anticorpos anti-receptor de insulina
	3.	Outros
	H. Outras síndromes genéticas, às vezes, associadas com diabetes	
	1.	Síndrome de Down
	2.	Síndrome de Klinefelter
	3.	Síndrome de Turner
	4.	Síndrome de Wolfram
	5.	Ataxia de Friedreich
	6.	Coreia de Huntington
	7.	Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
	8.	Distrofia miotônica
	9.	Porfíria
	10.	Síndrome de Prader-Willi
	11.	Outros
IV.	Diabetes Mellitus gestacional (DMG)	
Pacientes com qualquer forma de diabetes podem requerer tratamento com insulina em alguma fase da doença. O uso de insulina não classifica o paciente.		

Os critérios para o diagnóstico de DM, segundo a “American Diabetes Association”, são:⁽²⁻⁵⁾

1. Indivíduos portadores de mais de uma glicemia de jejum no plasma venoso com valores iguais ou superiores a 126 mg/dL.
2. Indivíduos que apresentam glicemia de jejum inferior a 126 mg/dL, mas quando submetidos ao teste de tolerância à glicose (TOTG) com 75 g de glicose apresentam valores glicêmicos iguais ou superiores a 200 mg/dL em uma amostra colhida duas horas após a sobrecarga.
3. Indivíduos com sintomas clássicos de diabetes mellitus e hiperglicemia ≥ 200 mg/dL.
4. Em 2010, a “American Diabetes Association” recomendou também o uso da hemoglobina glicada (A1C) $\geq 6,5\%$ para o diagnóstico de diabetes mellitus.⁽⁴⁾

Quadro 2. Critérios para diagnóstico de diabetes mellitus em adultos, através de glicemia (mg/dL) no plasma venoso, de acordo com a “American Diabetes Association”– 2011.

1. A1c \geq 6,5%. O teste deve ser feito em laboratório usando um método que é certificado pelo NGPS e padronizado para o DCCT.*

ou

2. Glicemia de jejum \geq 126 mg/dL. Jejum é definido como nenhuma entrada calórica por pelo menos 8 h.*

ou

3. Glicemia 2 h \geq 200 mg/dL durante TOTG. O teste deve ser executado como é descrito pela Organização Mundial da Saúde e usa uma carga de glicose que contém o equivalente de 75 g glicose anidra dissolvido em água.*

ou

4. Em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, uma glicose no plasma aleatória \geq 200 mg/dL.

*Na ausência de hiperglicemia inequívoca, os critérios 1-3 devem ser confirmados por repetição do teste.

Nas gestantes o diagnóstico de diabetes mellitus obedeceu aos critérios estabelecidos por O'Sullivan e Mahan (1964),⁽³²⁾ modificado por Carpenter e Coustan (1982)⁽³³⁻³⁵⁾ por muito tempo, mas após deliberações em 2008-2009, o “International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)”,⁽³⁶⁾ um grupo de consenso internacional com representantes de várias organizações obstétricas e diabetes, incluindo a ADA, desenvolveu recomendações revisadas para o diagnóstico de DMG. O grupo recomendou que todas as mulheres façam um TOTG 75 g de 24-28 semanas de gestação. Além disso, o grupo desenvolveu pontos de corte de diagnóstico para o jejum de 92 mg/dL, 1 hora de 180 mg/dL, e 2 horas de 153 mg/dL e um ou mais destes valores deve ser igual ou superior para o diagnóstico da DMG.

Essas normas de classificação e diagnóstico devem ser encaradas como orientação didática e estão sujeitas a críticas e adaptações ao longo do tempo.

1.5. Manifestações clínicas do diabetes mellitus

As manifestações clínicas do DM são amplas e podem compreender desde intolerância assintomática à glicose até complicações agudas como a

cetoacidose diabética ou complicações de evolução lenta, tais como alterações vasculares e neurológicas. As alterações vasculares atingem praticamente todos os vasos do organismo, pequenos e grandes, constituindo a micro e a macroangiopatia, respectivamente.^(21,28,37-42)

As principais expressões clínicas da microangiopatia são a retinopatia e a nefropatia diabética. A doença vascular na retina é fator importante de incapacitação, enquanto a nefropatia é responsável por grande número de mortes e hemodiálise nos jovens e nos adultos. A macroangiopatia é representada pela aterosclerose mais precoce, mais grave e mais frequente que a observada na população não diabética. Sua ocorrência predispõe à doença coronariana, ao acidente vascular cerebral e à insuficiência vascular periférica. Desta forma, o diabetes representa uma importante causa de mortalidade por doença cardiovascular.^(21,38,40,41)

Além dos vasos sanguíneos, o diabetes pode afetar também o sistema nervoso, sendo causa de diferentes quadros clínicos de neuropatia, como bexiga neurogênica, hipotensão postural e impotência sexual.^(39,43,44)

1.6. Patogênese do diabetes mellitus

As alterações vasculares e neurológicas observadas no diabetes mellitus são provavelmente manifestações secundárias às alterações

metabólicas da doença. A deficiência de insulina, que precede as lesões teciduais, acarreta uma série de anomalias no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas, das quais a mais evidente e de maior repercussão clínica é a elevação da glicose no sangue.^(28,43) Em condições normais, a glicose filtrada nos glomérulos renais é reabsorvida nos túbulos, no entanto, quando o seu nível ultrapassa a capacidade máxima de reabsorção tubular, surge a glicosúria. Essa, por sua vez, acarreta diurese osmótica e aparecimento da clássica poliúria do diabetes acompanhada de polidipsia. A deficiência de insulina pode também levar o paciente ao emagrecimento. Em alguns tipos de diabetes, principalmente o tipo 1, esse estado catabólico, secundário ao déficit de insulina e associado ao excesso de glucagon, pode resultar em quadro de cetoacidose seguido de coma e morte.^(2,43,45)

As alterações metabólicas do diabetes mellitus podem ser prevenidas e controladas por meio da administração de insulina. O êxito letal por coma diabético, por exemplo, tornou-se bastante raro após Banting e Best terem descoberto esse hormônio em 1921,⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ após ainda, o advento dos antibióticos e melhor compreensão de alterações hidroeletrólíticas que acompanham os estados de descompensação do diabetes. No entanto, o uso de insulina e o bom controle das alterações metabólicas nem sempre previnem o aparecimento e a progressão das complicações crônicas da

moléstia e, na maioria dos casos, resultam somente na prevenção da cetoacidose e no desaparecimento de sintomas como a poliúria e polidipsia.^(39,49)

Atualmente, o diabetes mellitus é considerado uma moléstia cardiovascular.⁽⁵⁰⁻⁵⁵⁾ Embora haja registro de declínio da mortalidade decorrente de doença arterial coronária na população geral americana nos últimos 35 anos, isso não tem sido realidade entre os pacientes com diabetes, principalmente os do sexo feminino.⁽⁵⁶⁾ Estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma relação direta e independente entre os níveis sanguíneos de glicose e a doença cardiovascular. O não estabelecimento ou definição de um limiar glicêmico em diabéticos e a persistência desta relação em não-diabéticos sugerem que a glicemia é uma variável contínua de risco, da mesma forma que outros fatores de risco cardiovascular.⁽⁵⁰⁻⁵⁵⁾

A dislipidemia diabética caracteriza-se pelo aumento de partículas de LDL pequenas e densas, pela redução do HDL colesterol e valores elevados de triglicérides. Esses resultam do aumento da disponibilidade de substratos, glicose e ácidos graxos livres, e do decréscimo da lipólise dos triglicerídeos nas partículas de VLDL. Para um mesmo nível de LDL, os pacientes diabéticos apresentam doença arterial coronária mais grave comparada aos não diabéticos, possivelmente decorrentes das anormalidades na constituição lipídica, como as partículas de LDL

pequenas e densas. A presença dessas partículas, um importante componente da alteração metabólica secundária ao diabetes, está associada a risco três vezes maior de infarto agudo do miocárdio.⁽⁵⁷⁾ Parecem ser mais aterogênicas por oxidarem-se ou tornarem-se glicadas mais rapidamente, por apresentarem menor afinidade aos receptores LDL e, ainda, por apresentarem maior aderência ao endotélio e penetração na íntima arterial, resultando, assim, na formação da placa aterosclerótica.⁽⁵⁸⁾

A resistência à insulina, a hiperglicemia e a elevação de ácidos graxos livres inibem a produção de óxido nítrico e aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio, ocasionando o estresse oxidativo. Por sua vez, a redução do óxido nítrico e o aumento dos vasoconstritores (endotelina-1), associados ao aumento da liberação de citocinas e substâncias trombofílicas (ativador do plasminogênio tecidual), induzem disfunção endotelial no diabetes e maior risco de doença arterial coronária.⁽⁵⁹⁾

Diabetes ou pré-diabetes, baixo valor de HDL colesterol, triglicérides elevado e hipertensão são fatores de risco que, ligados à obesidade central, formam a síndrome metabólica (SM)⁽⁶⁰⁾ e aumentam em 1,5 vezes a mortalidade geral e em 2,5 vezes, a cardiovascular.⁽⁶¹⁾

1.7. Definição de síndrome metabólica

Reaven,⁽⁴⁰⁾ em sua conferência (1988), sugeriu que a forte associação existente entre indivíduos com os mesmos fatores de risco seria denominada síndrome “X”, seu denominador comum era representado pela resistência à insulina. Sugeriu cinco fatores, todos eles com um maior risco de doença cardiovascular: hiperinsulinemia; intolerância à glicose; aumento de triglicérides; diminuição do colesterol HDL; hipertensão arterial. A obesidade e a diminuição da atividade física aumentavam a resistência à insulina e, portanto, pioravam a síndrome. Entretanto, essa síndrome pode ser encontrada em indivíduos sãos, com peso e tolerância à glicose normal.⁽⁶²⁾ Pode apresentar vários componentes e nem todos precisam estar expressos para caracterizar a síndrome.

Ainda não existe um critério de definição universal para a síndrome metabólica. Em 1998, um grupo de consultores da Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs a denominação de síndrome metabólica, que enfatizou a resistência à insulina como fator de risco maior, sendo necessário a sua evidência para o diagnóstico.⁽⁶³⁾

Em 2001, um grupo de especialistas pertencentes ao “National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP

III)”, nos Estados Unidos da América, apresentou outra versão para a definição da síndrome baseada nos fatores de risco.⁽⁶⁴⁾

Em maio de 2005, a “International Diabetes Federation (IDF)” modificou os critérios, recomendou a obesidade abdominal como necessária para o diagnóstico, com medidas de circunferência da cintura diferente para as populações.⁽⁶⁵⁾

E, em 2009, a IDF e a “American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute” tentaram resolver as diferenças entre as definições, ambos concordaram que a obesidade abdominal não deve ser um pré-requisito para o diagnóstico, mas reconheceram que o risco associado com a medida da cintura diferem nas populações.⁽⁶⁶⁾

De acordo com a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica,⁽⁶⁷⁾ a definição recomendada está em concordância com o NCEP-ATP III e será feito diagnóstico de SM quando estiverem presentes três ou mais fatores relacionados no quadro 3.

Quadro 3. Identificação de síndrome metabólica, conforme o “National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III”.

Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	>102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicérides	≥ 150 mg/dL
Colesterol HDL	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 / ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 100mg/dL

1.8. Prevalência de síndrome metabólica

A prevalência de síndrome metabólica está aumentando em todo o mundo e depende da definição, bem como do sexo, idade, raça e etnia. A prevalência entre os americanos adultos no período entre 1988 e 1994 do “Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)”

foi de 24,1% e passou para 29,2% quando a definição do NCEP – ATP III foi revista após a recomendação da ADA em 2003, para uma definição de glicemia de jejum alterada ≥ 100 mg/dL. Entre 1999 e 2000, a prevalência de SM aumentou para 32,3%⁽⁶⁸⁾ e foi ainda maior, entre 2003 e 2006 (34%).⁽⁶⁹⁾

No período entre 2003 e 2006, a prevalência de SM quanto ao sexo não foi significativa entre os homens americanos (35,1%) e as mulheres americanas (32,6%). Quanto à idade, a prevalência aumentou com a idade em ambos os sexos. No sexo masculino entre 20 e 39 anos a prevalência foi de 20,3%, entre 40 e 59 anos de 40,8% e ≥ 60 anos de 51,5%. No sexo feminino, entre 20 e 39 anos a prevalência foi de 15,6%, entre 40 e 59 anos de 37,2% e ≥ 60 anos de 54,4%. A prevalência de SM nos Estados Unidos da América quanto à raça e etnia foi maior em americanos brancos com 37,2%, em comparação com os negros (25,3%) e mexicanos (33,2%). Entre as mulheres, a prevalência não foi significativa entre as americanas brancas (31,5%), negras (38,8%) e mexicanas (40,6%).⁽⁶⁹⁾

1.9. Prevalência de síndrome metabólica no diabetes mellitus

Baseado na definição da Organização Mundial da Saúde, a síndrome metabólica ocorre em 10% de pacientes com tolerância normal à glicose,

50% de pacientes com glicemia de jejum alterada/intolerância à glicose e 80% de pacientes com diabetes tipo 2. A SM é mais comum em homens (15%) que em mulheres (10%) entre pacientes com tolerância normal à glicose, também é mais comum no sexo masculino (64%) que no feminino (42%) com glicemia de jejum alterada/intolerância à glicose, mas não apresenta diferença entre homens (84%) e mulheres (78%) com diabetes tipo 2. A importância clínica da SM é relacionada ao seu impacto na morbidade e mortalidade cardiovascular. A prevalência de doença coronariana é aproximadamente três vezes mais alta em pacientes com síndrome metabólica.⁽⁷⁰⁾

Em pacientes com diabetes tipo 2, sem complicações macrovasculares e doença renal terminal, 65,9% apresentavam SM de acordo com critérios da NCEP-ATP III ou IDF. A definição da NCEP-ATP III identificou 18,1% de pacientes com SM não identificados pelo critério da IDF. Em contraste, 10,4% de pacientes só foram classificados pela definição da IDF. Pacientes que foram identificados pela definição NCEP-ATP III tiveram o risco mais alto de ter doença coronariana.⁽⁷¹⁾

Em resumo, o DM é uma moléstia crônica, de alta prevalência que, associado a outros componentes da SM, aumenta o risco de doença cardiovascular, contribuindo para a mortalidade geral e cardiovascular. De

acordo com a Organização Mundial de Saúde, os fatores de risco mais importantes para a morbimortalidade relacionada às doenças crônicas não-transmissíveis são: hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, ingestão insuficiente de frutas, hortaliças e leguminosas, sobrepeso ou obesidade, inatividade física e tabagismo.⁽⁷²⁾ Cinco desses fatores de risco estão relacionados à alimentação e à atividade física e três deles têm grande impacto no aparecimento da SM.

A predisposição genética, a alimentação inadequada e a inatividade física estão entre os principais fatores que contribuem para o surgimento da SM,⁽⁷³⁻⁷⁵⁾ cuja prevenção primária é um desafio mundial contemporâneo, com importante repercussão para a saúde. A adoção precoce por toda a população de estilos de vida relacionados à manutenção da saúde, como dieta adequada e prática regular de atividade física, preferencialmente desde a infância, é componente básico da prevenção da SM,⁽⁶⁷⁾ do DM e, portanto, do risco cardiovascular.

1.10. Objetivo

Diante do exposto, o propósito do estudo é avaliar:

- Prevalência de síndrome metabólica de acordo com a definição do “National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)” em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.
- Associação da síndrome metabólica e a dos seus componentes isolados com doença coronariana.
- Associação da doença coronariana com outros fatores de risco, como a idade dos pacientes, o tempo de diagnóstico e o controle do diabetes mellitus.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1. Desenho do estudo – coorte retrospectivo.

2.2. Caracterização dos pacientes

Foram analisados retrospectivamente 610 prontuários de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em acompanhamento no Ambulatório de Diabetes do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, no período de fevereiro de 2006 a agosto de 2007.

2.3. Fonte de dados – prontuários de atendimento.

2.4. Critérios de inclusão

Os pacientes selecionados foram reavaliados detalhadamente com o objetivo de incluir apenas aqueles com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 com e sem critérios para síndrome metabólica, em tratamento regular com hipoglicemiantes orais e/ou insulina.

2.5. Critérios de exclusão

Excluíram-se do estudo indivíduos com:

- a. Glicemia de jejum alterada e/ou intolerância à glicose.

- b. Diabetes mellitus tipo 1, confirmado pela presença de anticorpos como anti-GAD positivo.
- c. Diabetes mellitus gestacional, definido como qualquer grau de intolerância à glicose reconhecida durante a gestação.

2.6. Grupo estudado

Da população total de 755 indivíduos, foram avaliados 610 (80,8%) pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e excluídos 145 (19,2%), conforme os critérios de exclusão.

O projeto de nº 3745/2008 foi aprovado sob nº 240/2008, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-SP.

2.7. Parâmetros estudados

2.7.1. Dados demográficos

Pesquisaram-se idade e sexo.

2.7.2. Características clínicas e metabólicas

- a. Síndrome metabólica: todos os indivíduos diabéticos que apresentaram, segundo a definição estabelecida pelo “National

Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)”, dois ou mais fatores abaixo relacionados:

- Obesidade abdominal com circunferência da cintura > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres
- Triglicérides elevado ≥ 150 mg/dL
- Colesterol HDL baixo < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres
- Hipertensão arterial $\geq 130 / \geq 85$ mmHg

b. Diabetes mellitus: quanto ao tempo de diagnóstico, o diabetes mellitus foi analisado em meses. Foram considerados com diabetes mellitus não controlado aqueles que apresentaram níveis séricos de glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL e/ou glicemia pós-prandial ≥ 140 mg/dL e/ou hemoglobina glicada > 7%.

c. Obesidade abdominal: todos os homens com a circunferência da cintura > 102 cm e as mulheres > 88 cm foram considerados obesos.

d. Dislipidemia: foram diagnosticados dislipidêmicos todos os indivíduos em uso de hipolipemiantes orais ou que apresentavam níveis séricos de colesterol total ≥ 200 mg/dL e/ou HDL colesterol <

40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres e/ou LDL colesterol \geq 100 mg/dL e/ou triglicérides \geq 150 mg/dL.

- e. Hipertensão arterial sistêmica: todos os pacientes que usavam anti-hipertensivos orais e/ou apresentaram pressão arterial sistólica \geq 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica \geq 85 mmHg foram considerados com níveis pressóricos elevados.

- f. Doença coronariana: adotaram-se os seguintes critérios: pacientes que estavam em acompanhamento no ambulatório da cardiologia e já haviam realizado tratamento de infarto agudo do miocárdio com trombolíticos, e/ou angioplastia coronária com colocação de stent(s), e/ou revascularização miocárdica, e/ou aqueles que apresentavam cinecoronariografia com estenose de uma ou mais artérias coronárias.

2.8. Métodos laboratoriais

Adotou-se os métodos laboratoriais utilizados no Hospital de Base.

- Glicemia de jejum: as dosagens foram realizadas no plasma, separado por centrifugação imediata após a colheita, pelo método

enzimático, utilizando hexoquinase. Os valores normais variam entre 70 e 99 mg/dL.

- Glicemia pós-prandial: as dosagens analisadas no plasma, separado por centrifugação imediata após a colheita, pelo método enzimático, utilizando hexoquinase. Os níveis normais até 139 mg/dL.
- Hemoglobina glicada: as dosagens feitas no plasma, separado por centrifugação imediata após a colheita, pelo método de imunoturbidimetria. Os valores considerados como diabetes controlado < 7%.
- Colesterol total: as dosagens foram realizadas no soro, separado por centrifugação imediata após a colheita, pelo método enzimático, usando reação de ponto final de Trinder. Os níveis desejáveis < 200 mg/dL.
- HDL colesterol: as dosagens analisadas no soro, separado por centrifugação imediata após a colheita, pelo método de eliminação ou reação de catalase. Os valores considerados baixos para homens < 40 mg/dL e para mulheres < 50 mg/dL.
- LDL colesterol: as dosagens foram feitas no soro, separado por centrifugação imediata após a colheita e calculados pela Fórmula

de Friedewald – $LDL\text{-}Col = CT - (HDL\text{-}col + TG/5)$. Os níveis considerados ótimos < 100 mg/dL.

- Triglicérides: as dosagens foram realizadas no soro, separado por centrifugação imediata após a colheita, pelo método de reação enzimática em três etapas de Fossati com uma de ponto final de Trinder. Os valores normais < 150 mg/dL.

2.9. Análise Estatística

Os resultados de variáveis quantitativas são apresentados por meio de média e desvio padrão, medianas e diferença interquartílica (quartil 3 – quartil 1).

As variáveis qualitativas apresentam-se na forma de frequência absoluta e percentual, e *odds ratio* (OR), com intervalos de confiança 95%.

A associação da síndrome metabólica com doença coronariana são apresentados por meio de teste de comparação com 2 proporções (teste monocaudal) e teste qui-quadrado.

Fez-se o estudo de fatores de risco para doença coronariana por meio de regressão logística simples e múltipla. Essa, pelo método de escolha de fator com alguma evidência de risco verificada pela simples.

3. RESULTADOS

3.1. Características dos pacientes do estudo com diabetes mellitus tipo 2

Durante o período de fevereiro de 2006 a agosto de 2007, foram avaliados 755 pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Diabetes do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Do total, incluíram-se 610 (80,8%) com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, sendo 380 (62,3%) do sexo feminino e 230 (37,7%) do sexo masculino. A média de idade foi de 57,2 anos \pm 11,9. Em relação ao tempo de diagnóstico de diabetes mellitus em meses, a média e o desvio padrão foram 116,8 \pm 83,9 (Tabela 2).

Tabela 2. Características dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Variáveis	n	%	Média	Desvio Padrão
Sexo Feminino	380	62,3		
Sexo Masculino	230	37,7		
Idade (anos)	610		57,2	11,9
T DDM (meses)	610		116,8	83,9

TDDM (Tempo de diagnóstico de diabetes mellitus).

3.1.1. Características clínicas dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Entre os 610 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, 473 (78,4%) apresentavam síndrome metabólica, 349 (59,5%) com obesidade abdominal, 542 (89,3%) dislipidemia, 607 (90,9%) eram hipertensos, 109 (17,9%) portavam doença coronariana e o infarto agudo do miocárdio ocorreu em 74 (12,1%) (Tabela 3).

Tabela 3. Características clínicas dos pacientes com DM 2.

Variáveis	n	%
Síndrome metabólica	473	78,4
Cintura abdominal	349	59,5
Dislipidemia	542	89,3
HAS	607	90,9
Doença coronariana	109	17,9
IAM	74	12,1

HAS (Hipertensão arterial sistêmica), IAM (Infarto agudo de miocárdio).

3.1.2. Características laboratoriais do controle do diabetes mellitus tipo 2

A média e o desvio padrão para os níveis de glicemia de jejum foi de 163,2 mg/dL \pm 81,6, glicemia pós-prandial 236,5 mg/dL \pm 115,0 e hemoglobina glicada de 8,4% \pm 2,2 (Tabela 4).

Tabela 4. Características laboratoriais do controle do DM 2.

Variáveis	n	Média	Desvio Padrão
GJ (mg/dL)	607	163,2	81,6
GPP (mg/dL)	593	236,5	115,0
HbA1c (%)	599	8,4	2,2

GJ (Glicemia de jejum), GPP (Glicemia pós-prandial), HbA1c (Hemoglobina glicada).

3.1.3. Características laboratoriais da dislipidemia nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Em relação à dislipidemia, a média e o desvio padrão para os valores de colesterol total foram de 187,5 mg/dL \pm 48,1, HDL colesterol 47,8

mg/dL \pm 16,1, LDL colesterol 106,2 mg/dL \pm 37,9 e triglicérides de 175,4 mg/dL \pm 139,1 (Tabela 5).

Tabela 5. Características laboratoriais da dislipidemia nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Variáveis	n	%	Média	Desvio Padrão
Dislipidemia	542	89,3		
CT (mg/dL)	606		187,5	48,1
HDL-Col (mg/dL)	606		47,8	16,1
LDL-Col (mg/dL)	579		106,2	37,9
Triglicérides (mg/dL)	606		175,4	139,1

CT (Colesterol total), HDL-Col (HDL colesterol), LDL-Col (LDL colesterol).

3.1.4. Características da hipertensão arterial nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Quanto à hipertensão arterial, os pacientes diabéticos manifestaram as médias e o desvio padrão para os níveis de pressão arterial sistólica de 134,8 mmHg \pm 20,5 e pressão arterial diastólica de 83,5 mmHg \pm 12,4 (Tabela 6).

Tabela 6. Características da hipertensão arterial nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Variáveis	n	%	Média	Desvio Padrão
HAS	607	90,9		
PAS (mmHg)	601		134,8	20,5
PAD (mmHg)	601		83,5	12,4

HAS (Hipertensão arterial sistêmica), PAS (Pressão arterial sistólica), PAD (Pressão arterial diastólica).

3.2. Análise para avaliar síndrome metabólica

Entre os 610 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, 473 pacientes apresentavam síndrome metabólica e, de uma forma geral, a análise comparativa entre os grupos com e sem síndrome metabólica mostrou associação significativa com doença coronariana. Apresentaram doença coronariana 17 (13,1%) pacientes sem a síndrome metabólica e 92 (19,5%) com a síndrome metabólica ($p=0,032$) (Tabela 7). Em relação à idade dos pacientes, observou-se que ambos os grupos apresentavam maior prevalência de doença coronariana com o avanço da idade, verificando-se um aumento depois dos 58 anos de idade no grupo sem síndrome

metabólica (p=0,01) e depois dos 49 anos de idade no grupo com síndrome metabólica (p=0,05) (Tabela 8).

Tabela 7. Associação de doença coronariana em pacientes diabéticos com síndrome metabólica e sem síndrome metabólica.

	Sem DC n (%)	DC n (%)	Valor p
Sem SM	113 (86,9)	17 (13,1)	0,032
Síndrome metabólica	381 (80,5)	92 (19,5)	

SM (Síndrome metabólica), DC (Doença coronariana).

Tabela 8. Associação da idade com doença coronariana em pacientes diabéticos com e sem síndrome metabólica.

Idade	Sem síndrome metabólica			Síndrome metabólica		
	S/DC n (%)	DC n (%)	Valor p	S/DC n (%)	DC n (%)	Valor p
≤ 49 anos	37(97,4)	1(2,6)	0,01	101(89,4)	12(10,6)	0,05
50 – 58 anos	36(92,3)	3(7,7)		97(78,9)	26(21,1)	
59 – 66 anos	22(75,9)	7(24,1)		91(76,5)	28(23,5)	
> 66 anos	18(75,0)	6(25,0)		91(77,8)	26(22,2)	

DC (Doença coronariana).

3.2.1. Análise de regressão logística para avaliar os componentes da síndrome metabólica

A síndrome metabólica, segundo a definição estabelecida pela “National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)” inclui obesidade abdominal, triglicérides elevados, colesterol HDL baixo, pressão arterial alterada e glicemia de jejum alterada. Avaliando-se os componentes da SM, por meio de análise de regressão logística, verificou-se que a circunferência da cintura abdominal (OR 0,94; IC 95% 0,61-1,44; p=0,793) e a glicemia de jejum (OR 0,69; IC 95% 0,42-1,12; p=0,135) não refletiram associação significativa com doença coronariana (Tabelas 9 e 10). Por outro lado, a hipertensão arterial (OR 6,37; IC 95% 1,53-26,56; p=0,011) e a dislipidemia (OR 7,75; IC 95% 1,87-32,17; p=0,005) apresentaram essa associação (Tabelas 11 e 12).

Tabela 9. Associação da cintura abdominal com doença coronariana.

Variáveis	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
CA	0,94	0,61-1,44	0,793

CA (Cintura abdominal).

Tabela 10. Associação da glicemia de jejum com doença coronariana.

Variáveis	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
GJ \geq 100 mg/dL	0,69	0,42-1,12	0,135

GJ (Glicemia de jejum).

Tabela 11. Associação da hipertensão arterial sistêmica com doença coronariana.

Variáveis	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
HAS	6,37	1,53-26,56	0,011

HAS (Hipertensão arterial sistêmica).

Tabela 12. Associação da dislipidemia com doença coronariana.

Variáveis	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
Dislipidemia	7,75	1,87-32,17	0,005

3.3. Análise de regressão logística para avaliar outros fatores de risco

Além da síndrome metabólica e seus componentes, foram analisados a idade dos pacientes, o tempo de diagnóstico e o controle do diabetes mellitus.

3.3.1. Análise de regressão logística para avaliar idade dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2

A idade dos pacientes foi dividida em quartis: menores de 50 anos, entre 50 e 58 anos, entre 59 e 66 anos e maiores que 66 anos. Por meio de análise de regressão logística, os pacientes entre 50 e 58 anos (OR 2,35; IC 95% 1,17-4,70; $p=0,016$), entre 59 e 66 anos (OR 3,35; IC 95% 1,69-6,64; $p=0,001$) e maiores que 66 anos (OR 3,21; IC 95% 1,61-6,40; $p=0,001$) mostraram associação significativa com a doença coronariana em relação aos pacientes com menos de 50 anos (Tabela 13).

Tabela 13. Associação da idade dos pacientes com doença coronariana.

Variáveis	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
Idade			
50 – 58 anos	2,35	1,17-4,70	0,016
59 – 66 anos	3,35	1,69-6,64	0,001
> 66 anos	3,21	1,61-6,40	0,001

3.3.2. Análise de regressão logística para avaliar o tempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

O tempo de diagnóstico de diabetes mellitus também foi dividido em quartis: menores de 5 anos, entre 5 e 8 anos, entre 9 e 15 anos e maiores que 15 anos. Por meio de regressão logística, o tempo de diagnóstico de diabetes mellitus entre 5 e 8 anos (OR 1,17; IC 95% 0,60-2,28; $p=0,639$) não apresentou associação significativa, mas entre 9 e 15 anos (OR 1,91; IC 95% 1,06-3,47; $p=0,032$) e maiores que 15 anos (OR 2,78; IC 95% 1,47-5,26; $p=0,002$) demonstraram associação significativa com a doença coronariana (Tabela 14).

Tabela 14. Associação do tempo de diagnóstico de diabetes mellitus com doença coronariana.

Variáveis	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
TDDM			
5 – 8 anos	1,17	0,60-2,28	0,639
9 – 15 anos	1,91	1,06-3,47	0,032
> 15 anos	2,78	1,47-5,26	0,002

TDDM (Tempo de diagnóstico de diabetes mellitus).

3.3.3. Análise de regressão logística para avaliar o controle do diabetes mellitus tipo 2

Para o diabetes mellitus não controlado foram considerados a glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL, glicemia pós-prandial ≥ 140 mg/dL e hemoglobina glicada $> 7\%$. A hemoglobina glicada foi ainda dividida em quartis: menor que 7%, entre 7 e 7,9%, entre 8 e 9,4% e maior ou igual a 9,5%.

Por meio de análise de regressão logística, a glicemia de jejum (OR 0,69; IC 95% 0,42-1,12; $p=0,135$) e a glicemia pós-prandial (OR 1,08; IC 95% 0,71-1,63; $p=0,723$) não mostraram associação significativa com a doença coronariana, assim como, a hemoglobina glicada entre 7 e 7,9% (OR 1,30; IC 95% 0,68-2,476; $p=0,424$), entre 8 e 9,4% (OR 0,67; IC 95% 0,33-1,38; $p=0,276$) e maior ou igual a 9,5% (OR 0,83; IC 95% 0,42-1,63; $p=0,580$) (Tabelas 10, 15 e 16).

Tabela 15. Associação da glicemia pós-prandial com doença coronariana.

Variáveis	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
GPP ≥ 140 mg/dL	1,08	0,71-1,63	0,723

GPP (Glicemia pós-prandial).

Tabela 16. Associação da hemoglobina glicada com doença coronariana.

Variáveis	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
HbA1c			
7 – 7,9 %	1,30	0,68-2,47	0,424
8 – 9,4 %	0,67	0,33-1,38	0,276
≥ 9,5 %	0,83	0,42-1,63	0,580

HbA1c (Hemoglobina glicada).

4. DISCUSSÃO

A hiperglicemia crônica do diabetes é associada a danos importantes, a longo prazo, com disfunção e falência em vários órgãos, especialmente os olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos.⁽¹⁻⁵⁾ As alterações vasculares atingem praticamente todos os vasos do organismo, pequenos e grandes, constituindo a micro e a macroangiopatia, respectivamente.^(21,28,37-42) A macroangiopatia é representada pela aterosclerose mais precoce, mais grave e mais frequente que a observada na população não diabética. Sua ocorrência predispõe à doença coronariana, ao acidente vascular cerebral e à insuficiência vascular periférica. Desta forma, o diabetes representa uma importante causa de mortalidade por doença cardiovascular.^(21,38,40,41)

Atualmente, o diabetes é considerado uma moléstia cardiovascular.⁽⁵⁰⁻⁵⁵⁾ Estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma relação direta e independente entre os níveis sanguíneos de glicose e a doença cardiovascular, como mostrou Stamler e colaboradores em seguimento de 347.978 homens durante 12 anos, entre 5163 homens com diabetes, ocorreram 21,1% mortes (11,7% por doença cardiovascular). Entre 342.815 não diabéticos, 6,1% mortes foram identificadas (2,6% por doença cardiovascular). Sendo o risco relativo de morte por doença cardiovascular entre diabéticos e não diabéticos de 3,0 (IC 95% 2,8-3,3;

p<0,0001).⁽⁵¹⁾ O não estabelecimento ou definição de um limiar glicêmico em diabéticos e a persistência desta relação em não diabéticos sugerem que a glicemia é uma variável contínua de risco, da mesma forma que outros fatores de risco cardiovascular, como hipertensão e dislipidemia.⁽⁵⁰⁻⁵⁵⁾

No estudo citado, 11,7% dos diabéticos morreram por doença cardiovascular, em concordância com nosso trabalho, no qual 109 (17,9%) apresentaram doença coronariana e 74 (12,1%) tiveram infarto agudo de miocárdio.

Outros fatores de risco, independentes da glicemia, estariam presentes mesmo no momento do diagnóstico de diabetes. Haffner e colaboradores verificaram entre 614 não diabéticos seguidos durante 8 anos os que desenvolveram DM 2 (n=43) apresentaram níveis mais altos de colesterol total e LDL colesterol, triglicerídeos, glicemia de jejum e insulina, índice de massa corporal e pressão arterial, e baixos níveis de HDL colesterol comparados aos indivíduos não diabéticos (n=571), sugerindo a hipótese de um antecedente comum para diabetes e aterosclerose.⁽⁷⁶⁾ Esta anormalidade subjacente seria a resistência à insulina, que já tem sido associada aos fatores de risco cardiovasculares em não diabéticos⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾ e também em diabéticos.⁽⁸⁰⁾

Em nosso estudo, 349 (59,5%) tinham obesidade abdominal, 542 (89,3%) apresentavam dislipidemia e 607 (90,0%) eram hipertensos desde o início do estudo.

Baseado na definição da Organização Mundial da Saúde, Isomaa e colaboradores observaram a seguinte distribuição da SM: 10% em pacientes com tolerância normal à glicose, 50% em pacientes com glicemia de jejum alterada/intolerância à glicose e 80% em pacientes com diabetes tipo 2. Mais comum em homens (15%) que em mulheres (10%) entre pacientes com tolerância normal à glicose; também, mais comum no sexo masculino (64%) que no feminino (42%) com glicemia de jejum alterada/intolerância à glicose, mas a diferença não foi significativa em homens (84%) e mulheres (78%) com diabetes tipo 2.⁽⁷⁰⁾ Em pacientes com diabetes tipo 2, sem complicações macrovasculares e doença renal terminal, 65,9% tinham SM de acordo com critérios da NCEP-ATP III ou IDF. A definição da NCEP-ATP III identificou 18,1% de pacientes com SM que não foi identificado pelo critério da IDF. Em contraste, 10,4% de pacientes só cumpriram a definição da IDF.⁽⁷¹⁾

No presente estudo utilizamos a definição de SM segundo NCEP-ATP III por ter identificado maior número de indivíduos. A prevalência da SM em nossos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foi de 473 (78,4%), resultado semelhante com relatos da literatura.

A importância clínica da SM está relacionada com seu impacto na morbimortalidade cardiovascular; o risco de doença coronariana é aproximadamente três vezes maior e a mortalidade cardiovascular 1,8 vezes maior em pacientes com síndrome metabólica. Em estudo conduzido por Isomaa e colaboradores, de 4483 indivíduos, 37,85% tinham DM, 17,8% glicemia de jejum alterada e/ou intolerância à glicose e 44,34% com tolerância normal à glicose. A prevalência de doença coronariana foi de 21,4% no total de pacientes com SM segundo OMS e 5,5% nos indivíduos sem SM, com risco relativo de 2,96 (IC 95% 2,36-3,72; $p < 0,001$). E a prevalência de doença coronariana foi de 27,1% nos pacientes diabéticos com SM e 13,5% nos diabéticos sem SM, com risco relativo de 2,23 (IC 95% 1,52-3,26; $p < 0,001$). Durante seguimento de 6,9 anos, de 3606 pacientes, 360 morreram; destes, 209 por doença cardiovascular. A mortalidade cardiovascular foi maior em indivíduos com SM (12,0%), comparado com aqueles sem SM (2,2%), $p < 0,001$. Em análise de regressão múltipla com a mortalidade cardiovascular como variável dependente e, idade, sexo masculino, LDL colesterol e tabagismo como variáveis independentes, o risco relativo da SM foi de 1,81 (IC 95% 1,24-2,65; $p = 0,002$).⁽⁷⁰⁾

Em outro estudo, de 4350 pacientes, com seguimento de 7,1 anos, Tong e colaboradores concluíram que em diabéticos tipo 2 com SM,

segundo os critérios da NCEP-ATP III, o risco de desenvolver doença coronariana foi 2,49 vezes maior (IC 95% 1,66-3,73; $p < 0,001$) comparados aos diabéticos sem SM.⁽⁷¹⁾

Bonora e colaboradores, no estudo Verona, avaliaram 946 indivíduos com DM 2, sendo que a proporção com SM, segundo os critérios da OMS, foi alta (92,3%). Do total, 31,7% apresentaram doença cardiovascular, mais prevalente nos indivíduos com SM (32,9 x 17,8%; $p = 0,005$). Durante o seguimento de 4,5 anos, os eventos cardiovasculares aumentaram em pacientes com a SM quando comparados com aqueles sem SM (19,9 x 3,9%; $p < 0,001$). A análise de regressão logística mostrou que no DM 2, a presença da SM associa-se com o aumento de risco cardiovascular (OR 4,89; $p = 0,031$).⁽⁸¹⁾

Em nosso trabalho, a análise comparativa entre os grupos de pacientes diabéticos com e sem síndrome metabólica também apresentou associação significativa com doença coronariana (13,1% em pacientes diabéticos sem síndrome metabólica e 19,5% em indivíduos com a síndrome metabólica, $p = 0,032$) e, quando associada à idade dos pacientes, ambos apresentaram associação significativa com doença coronariana, verificando-se um aumento depois dos 49 anos de idade no grupo com síndrome metabólica ($p = 0,05$) e depois dos 58 anos de idade no grupo sem síndrome metabólica ($p = 0,01$).

A síndrome metabólica também é associada com doença coronariana, mesmo em indivíduos não diabéticos, como no estudo de Lakka e colaboradores, durante seguimento de 11,6 anos, 1209 homens foram analisados, 109 morreram, 46 mortes por doença cardiovascular e 27 por doença coronariana. Na análise de regressão de risco, ajustada apenas para a idade, a SM segundo critérios NCEP-ATP III foi associada com risco relativo de morte por doença coronariana 3,4 vezes maior (IC 95% 1,37-8,43). Se ajustada para a idade e outros fatores de risco, como LDL colesterol, tabagismo, história familiar de doença coronariana, níveis de fibrinogênio, níveis de células brancas sangue, consumo de álcool e estado socioeconômico, a SM foi associada com risco relativo de morte por doença coronariana de 4,26 vezes (IC 95% 1,62-11,2).⁽⁶¹⁾

Em outro estudo, Lorenzo e colaboradores, em seguimento de 7,4 anos, de 2559 diabéticos e não diabéticos, 8,5% dos 1088 homens e 4,3% das 1471 mulheres desenvolveram novos eventos cardiovasculares. Concluíram que a SM, de acordo com NCEP-ATP III, está associada com risco significativo de doença cardiovascular em homens ≥ 45 anos (OR 9,25; IC 95% 4,85-17,7) e mulheres ≥ 55 anos (OR 4,98; IC 95% 2,08-12,00).⁽⁸²⁾

Também, Wilson e colaboradores, em estudo de 1163 homens e 1386 mulheres com e sem SM que não tinham doença cardiovascular e DM 2,

durante seguimento de 8 anos, desenvolveram 107 casos de doença coronariana, 174 casos de doença cardiovascular e 178 casos de DM 2. Nos homens com SM, o risco relativo de 2,88 (IC 95% 1,99-4,16; $p < 0,0001$) para doença cardiovascular e 2,54 (IC 95% 1,62-3,98; $p < 0,0001$) para doença coronariana foram significativos em relação aos sem SM. Nas mulheres com SM, o risco relativo de 2,25 (IC 95% 1,31-3,88; $p = 0,0034$) para doença cardiovascular foi significativo e 1,54 (IC 95% 0,68-3,53; $p = 0,3038$) para doença coronariana não foi significativo em relação às sem SM.⁽⁸³⁾

Outros estudos⁽⁸⁴⁻⁹²⁾ também mostraram que a SM determina maior risco de doença coronariana. Mas alguns estudos, como o estudo Monferrato⁽⁹³⁾ e o estudo Strong Heart⁽⁹⁴⁾ não mostraram associação da SM com doença cardiovascular.

Bruno e colaboradores, no Estudo Monferrato, em acompanhamento de 1565 diabéticos tipo 2 com e sem síndrome metabólica, observaram prevalência basal de doença coronariana de 24,4% e houve um aumento, mas não significativo, com o número de componentes da síndrome metabólica ($p = 0,30$). Em análise de regressão logística, a doença coronariana nos sujeitos com um componente da SM, segundo OMS, apresentou OR de 1,16 (IC 95% 0,55-2,43) e naqueles com dois ou mais componentes da SM um OR de 1,17 (IC 95% 0,58-2,33), ambos não

significativos. Durante seguimento de 11 anos, a mortalidade cardiovascular representava 49,2% de 520 mortes em pessoas diabéticas com a SM e 51,5% de 165 mortes sem a SM, também não significativo.⁽⁹³⁾

Resnick e colaboradores, no estudo Strong Heart, durante acompanhamento de 2283 não diabéticos, observaram a prevalência de 35,9% da SM, segundo NCEP-ATP III, em indivíduos com doença cardiovascular e 34,9% em participantes sem doença cardiovascular ($p=0,78$). E, concluíram que a SM não é preditora de doença cardiovascular quando ajustada para outros fatores risco em pacientes não diabéticos, com risco relativo de 1,11 (IC 95% 0,79-1,56).⁽⁹⁴⁾

O UKPDS mostrou que o controle intensivo da glicemia com sulfoniluréia ou insulina diminuiu o risco em 16% ($p=0,052$) para infarto do miocárdio fatal e não-fatal e morte súbita quando comparado ao grupo com tratamento convencional. Com metformina diminui o risco em 30% ($p=0,020$) para todas as complicações macrovasculares (infarto do miocárdio, morte súbita, angina, acidente vascular cerebral e doença periférica) e 39% para infarto do miocárdio ($p=0,010$) quando comparado ao grupo com tratamento convencional, mas não apresenta diferença significativa com outros grupos de tratamento intensivos ($p=0,12$).^(95,96)

Porém, em 10 anos de seguimento, o controle intensivo da glicemia no

UKPDS mostrou redução risco de IAM no grupo com sulfoniluréias ou insulina de 15% (p=0,01) e 33% (p=0,005) no grupo com metformina.⁽⁹⁷⁾

No estudo ADVANCE, o controle intensivo da glicemia não reduziu significativamente os eventos cardiovasculares (OR 0,94; IC 95% 0,84-1,06; p=0,32) e nem as mortes por causa cardiovascular (OR 0,88; IC 95% 0,74-1,04; p=0,12).⁽⁹⁸⁾ Também Duckworth e colaboradores, no estudo VADT, não observaram benefício significativo do controle intensivo da glicemia nos eventos cardiovasculares (OR 0,88; IC 95% 0,74-1,05; p=0,14).⁽⁹⁹⁾ No estudo ACCORD, a terapia intensiva da glicemia também não mostrou redução significativa dos eventos cardiovasculares (OR 0,90; IC 95% 0,78-1,04; p=0,16) quando comparados ao grupo de terapia padrão.⁽¹⁰⁰⁾

Em nosso estudo, quando analisamos os componentes da SM separadamente, também observamos que os níveis da glicemia de jejum não mostraram associação significativa com doença coronariana (OR 0,69; IC 95% 0,42-1,12; p=0,135), dados compatíveis com a literatura. E, também, por meio de regressão logística, a glicemia de pós-prandial (OR 1,08; IC 95% 0,71-1,63; p=0,723) e a hemoglobina glicada entre 7 e 7,9% (OR 1,30; IC 95% 0,68-2,476; p=0,424), entre 8 e 9,4% (OR 0,67; IC 95% 0,33-1,38; p=0,276) e maior ou igual a 9,5% (OR 0,83; IC 95% 0,42-1,63;

p=0,580) não mostraram associação significativa com a doença coronariana.

Enquanto, Gaude e colaboradores, no estudo STENO, observaram em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, um total de 118 eventos cardiovasculares que ocorreram durante 7,8 anos de seguimento. Foram 85 eventos entre 35 pacientes no grupo com terapia convencional comparado com 33 eventos entre 19 pacientes no grupo com terapia intensiva. A terapia intensiva de vários fatores de risco presentes no paciente diabético, como a hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica e hiperlipidemia, quando comparada a terapia convencional apresentou OR 0,47 (IC 95% 0,24-0,73; p=0,008).^(101,102)

Ninomiya e colaboradores, em estudo de 15.922 indivíduos, 752 tinham história de IM, 464 de AVC e 1098 de IM/AVC. A prevalência de SM segundo NCEP-ATP III foi significativamente mais alto nos três grupos (40,8 a 43,5%) quando comparada com os indivíduos sem eventos cardiovasculares (22,8%). A SM foi associada significativamente com IM (OR 2,02; IC 1,53-2,64; p<0,0001). Mas quando analisados os componentes separadamente, níveis altos de triglicerídeos (OR 1,51; IC 95% 1,04-2,20; p=0,03) e baixo de HDL colesterol (OR 1,41; IC 95% 1,03-1,95; p=0,03) foram significativamente associados ao IM, enquanto hipertensão (OR 1,42; IC 95% 0,94-2,15; p=0,09) e resistência à insulina

(OR 1,25; IC 95% 0,92-1,71; p=0,14) não foram associados significativamente com IM.⁽¹⁰³⁾

Nosso trabalho também verificou por meio de análise de regressão logística, que a circunferência da cintura abdominal (OR 0,94; IC 95% 0,61-1,44; p=0,793) não mostrou associação significativa com doença coronariana. Enquanto a hipertensão arterial (OR 6,37; IC 95% 1,53-26,56; p=0,011) e a dislipidemia (OR 7,75; IC 95% 1,87-32,17; p=0,005) mostraram associação significativa com doença coronariana.

No UKPDS, observou-se que o aumento da pressão arterial sistólica foi associado significativamente com a doença arterial coronariana (OR 1,82; IC 95% 1,34-2,47). A pressão arterial controlada mostrou redução de 34% no risco de doenças macrovasculares (infarto do miocárdio, morte súbita, AVC e doença vascular periférica) comparado ao grupo menos controlado. O uso do captopril e atenolol foram igualmente efetivos na redução do risco macrovascular.⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾

No presente estudo, a hipertensão arterial (OR 6,37; IC 95% 1,53-26,56; p=0,011) associou-se significativamente com doença coronariana.

Também no UKPDS, observou-se que a doença arterial coronariana foi significativamente associada com o aumento das concentrações de LDL colesterol (OR 2,26; IC 95% 1,70-3,0) e diminuição de HDL colesterol (OR 0,55; IC 95% 0,41-0,73).⁽¹⁰⁴⁾ O estudo MRC/BHF Heart Protection

observou de 2912 pacientes diabéticos sem diagnóstico de doença arterial oclusiva, uma redução significativa de 33% de eventos coronarianos (IC 95% 17-46; $p=0,0003$) com 40mg de sinvastatina e de 2426 diabéticos com pré tratamento para LDL colesterol uma redução de 27% (IC 95% 13-40; $p=0,0007$).⁽¹⁰⁷⁾

Nosso trabalho, também evidenciou que a dislipidemia (OR 7,75; IC 95% 1,87-32,17; $p=0,005$) tem associação significativa com doença coronariana.

Jousilahti e colaboradores demonstraram em estudo prospectivo com 14786 finlandeses entre 25 e 64 anos, que a idade foi associada com aumentando na incidência de doença coronariana em ambos os sexos, para homens entre 50 e 59 anos, o risco relativo foi de 5,18 (IC 95% 4,20-6,39) e entre 60 e 64 anos, risco relativo de 9,08 (IC 95% 7,16-11,53) quando comparados com a idade entre 25 e 49 anos. Para mulheres entre 54 e 59 anos, o risco relativo foi de 9,01 (IC 95% 5,62-14,44) e entre 60 e 64 anos, risco relativo de 24,12 (IC 95% 15,24-38,17) quando comparados com a idade entre 25 e 49 anos.⁽¹⁰⁸⁾

Assim como no estudo presente, a idade dos pacientes entre 50 e 58 anos (OR 2,35; IC 95% 1,17-4,70; $p=0,016$), entre 59 e 66 anos (OR 3,35; IC 95% 1,69-6,64; $p=0,001$) e maiores que 66 anos (OR 3,21; IC 95%

1,61-6,40; $p=0,001$) mostrou associação significativa com a doença coronariana.

O UKPDS identificou o tempo de diagnóstico de diabetes mellitus como significativo fator de risco para infarto do miocárdio (OR 1,11; IC 95% 1,06-1,16; $p<0,0001$).⁽¹⁰⁹⁾

Em nosso trabalho, também por meio de regressão logística, o tempo de diagnóstico de diabetes mellitus entre 5 e 8 anos (OR 1,17; IC 95% 0,60-2,28; $p=0,639$) não mostrou associação significativa, mas entre 9 e 15 anos (OR 1,91; IC 95% 1,06-3,47; $p=0,032$) e maiores que 15 anos (OR 2,78; IC 95% 1,47-5,26; $p=0,032$) mostraram associação significativa com a doença coronariana.

5. CONCLUSÕES

Diante do exposto, podemos concluir que a síndrome metabólica de acordo com a definição do “National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)” tem alta prevalência em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Na análise comparativa entre os grupos de pacientes diabéticos com e sem síndrome metabólica, ambos apresentaram associação significativa com doença coronariana e a idade dos pacientes. Os componentes isolados da síndrome metabólica, por meio de análise de regressão logística, como a circunferência da cintura abdominal e a glicemia de jejum não mostraram associação significativa, enquanto a hipertensão arterial e a dislipidemia mostraram associação significativa com doença coronariana.

Outros fatores de risco, como a idade dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2, por meio de análise de regressão logística, mostrou associação significativa com a doença coronariana, principalmente entre 59 e 66 anos. O diabetes mellitus, também por meio de regressão logística, mostrou associação significativa com a doença coronariana quanto maior o tempo de diagnóstico. Enquanto que, a glicemia de jejum, a glicemia pós-prandial e a hemoglobina glicada não mostraram associação significativa com a doença arterial coronariana.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-97.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Supl 1):S5-20.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008; 31 (Supl 1):S12-54.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (Supl 1):S11-61.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (Supl 1):S11-61.
6. Bingley PJ, Gale EAM. Rising incidence of IDDM in Europe. *Diabetes Care* 1989; 12:289-95.
7. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993; 16:157-77.

8. Courten M, Hodge AM, Zimmet P. Epidemiology of diabetes: lessons for the endocrinologist. *Endocrinologist* 1998; 8:62-70.
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
10. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter Study of the Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the urban brazilian population aged 30-69yr. *Diabetes Care* 1992; 15:1509-16.
11. Torquatto MTCG, Montenegro RM Jr, Viana LAL, Souza RAHG, Lanna CMM, Lucas JCB, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *São Paulo Med J* 2003; 121:224-30.
12. Mouratoff GJ, Carrol NV, Scott EM. Diabetes mellitus in Eskimos. *JAMA* 1967; 199:107-12.
13. Mc Donald GW. The epidemiology of diabetes. In: Ellenberg M, Rifkin H, editores. *Diabetes mellitus: theory and practice*. New York: McGraw-Hill Book Company; 1970. p. 582-93.

14. Miller M, Burch TA. Prevalence of diabetes mellitus in the American Indians: results of glucose tolerance tests in Pima Indians of Arizona. *Diabetes* 1965; 14:439-40.
15. Simpson NE. The genetics of diabetes mellitus in man. *Can J Genet Cytol* 1980; 22:497-506.
16. Singal DP, Blajchman MA. HLA antigens lymphocytotoxic antibodies and tissue in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1973; 22:429-32.
17. Platz P, Jakobsen BK, Morling N, Ryder LP, Svejgaard A, Thomsen M et al. HLA-D and DR antigens in genetic analyses of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1981; 21:108-15.
18. Wolf E, Spencer KM, Cudworth AG. The genetic susceptibility to type 1 diabetes: analysis of the HLA-DR association. *Diabetologia* 1983; 24:224-30.
19. Atkinson MA, MacLaren NK. What causes diabetes? *Sci. Am* 1990; 263:62-3.
20. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331:1428-36.

21. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I Diabetes Mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987; 317:1390-8.
22. Yoon JW, Ray UR. Perspectives on the role of viruses in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8 (Supl 1):39-44.
23. Assan R, Perrone C, Assan D, Chotard L, Mayaud CC, Matheron S, et al. Pentamidine-induced derangements of glucose homeostasis. *Diabetes Care* 1995; 18:47-55.
24. Gamble DR, Kinsley ML, Fitz Gerald MG, Bolton R, Taylor KW. Viral antibodies in diabetes mellitus. *Br Med J* 1969; 3:627-30.
25. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Virus induced diabetes mellitus: isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979; 300:1173-9.
26. Champsaur HF, Botazzo GF, Bertrams J, Assan R, Bach C. Virologic, immunologic and genetic factors in insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1982; 100:15-20.
27. Ratzmann KP, Strese J, Witt S, Berling H, Keilacker H, Michaelis D. Mumps infection and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984; 7:170-3.

28. Zimmet P, Turner R, Mc Carty D, Rowley M, Mackay I. Crucial points at diagnosis - type 2 Diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (Supl 2):B59-64.
29. Atkinson MA, Maclaren NK, Scharp DW, Lacy PE, Riley WJ. 64.000 Mr autoantibodies as predictors of insulin dependent diabetes. *Lancet* 1990; 335:1357-60.
30. National Diabetes Data Group International Workgroup. Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-57.
31. Fajans SS, Conn JW. The early recognition of diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 1959; 82:208-18.
32. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13:278-85.
33. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestacional diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:768-73.
34. Metzger BE, Coustan DR, editores. Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (Supl 2):B1-167.

35. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (supl 1):S88-90.
36. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676-82.
37. Rotther JI, Rimoin DL. Diabetes mellitus. In: Emery AEH, Rimoin DL, editores. *Principles and practice of medical genetics*. New York: Churchill Livingstone; 1983.
38. Herman WH, Teutsch SM, Geiss LS. Closing the gap: the problem of diabetes mellitus in the United States. *Diabetes Care* 1985; 8:391-406.
39. Chacra AR. Etiopatogenia do diabetes mellitus. *Rev Assis Med Brasil* 1986; 32:187-90.
40. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
41. Després JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334:952-7.

42. Reaven GM, Lithell H, Ladsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334:374-81.
43. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, editores. *Williams textbook of endocrinology*. 7^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1985. p. 1018-80.
44. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive insulin treatment of diabetes on the development and progression of long term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
45. Singh RK, Perros P, Frier BM. Hospital management of diabetic ketoacidosis: are clinical guidelines implemented effectively? *Diabet Med* 1997; 14:482-6.
46. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7:251-66.
47. Banting FG, Best CH. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Ass J* 1922; 12:141-6.
48. Bliss M. The history of insulin. *Diabetes Care* 1993; 16 (Supl 3):4-7.

49. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting, 1998. Nephropathy and retinopathy. *Diabetes Care* 1999; 22:640-4.
50. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease. The Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2:120-6.
51. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-44.
52. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-34.
53. Shaw J, Hodge A, Courten M, Chitson P, Zimmet P. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42:1050-4.
54. Stratton IM, Adler AL, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-11.

55. Lebovitz HE, editor. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. American Diabetes Association. 4th ed. Alexandria, VA, USA; 2004.
56. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA 1999; 281:1291-7.
57. Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. Ann Intern Med 2003; 139:824-34.
58. Neil A. Diabetes and cardiovascular disease. Diabetes Obes Metab 2003; 5 (Supl 1):S11-8.
59. Laakso MJK. Understanding patient needs. Diabetology for cardiologists. Eur Heart J 2003; 5:B5-13.
60. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004; 109:433-8.
61. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288:2709-16.

62. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320:702-6.
63. Albert KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53.
64. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
65. Albert KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-62.
66. Albert KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation;

International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.

67.Sociedade Brasileira de Hipertensão. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84 (Supl 1):1-28.

68.Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27:2444-9.

69.Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *National Health Statistics Reports* 2009; may 5(13):1-7.

70.Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-9.

71.Tong PC, Kong AP, So WY, Yang X, Ho CS, Ma RC, Ozaki R, Chow CC, Lam CW, Chan JCN, Cockram CS. The usefulness of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III definitions of the

metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1206-11.

72. World Health Organization. *The world health report 2002: Reducing risks, promoting healthy life*. Geneva: WHO; 2002.

73. Bouchard C. Genetics and the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19 (Supl 1):S52-9.

74. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998; 20:157-72.

75. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka H-M, Männikko N, Niskanen LK, Rauramaa R et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:1279-86.

76. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263:2893-8.

77. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with

hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320:702-6.

78.Laakso M, Sarlund H, Mykkänen L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1989; 10:223-31.

79.Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziedi L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-7.

80.Haffner SM, D'Agostino RJr, Mykkänen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999; 22:562-8.

81.Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini P, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 2004; 21:52-8.

82.Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the

metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:8-13.

83. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112:3066-72.

84. Lempiainen P, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly non-diabetic men. *Circulation* 1999; 100:123-8.

85. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:538-44.

86. Kuusisto J, Lempiainen P, Mykkanen L, Laakso M. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2001; 24:1629-33.

87. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP – defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart

disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-14.

88. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 173:309-14.

89. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93:136-41.

90. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and on all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110:1245-50.

91. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1251-57.

92. Scuteri A, Najjar S, Morrell C, Lakatta E. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events. *Diabetes Care* 2005; 28:882-7.
93. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Runzo C, et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes. The Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2004; 27:2689-94.
94. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in non-diabetic American Indians. The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26:861-67.
95. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
96. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-65.

97. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-89.
98. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-72.
99. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
100. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-59.
101. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-93.
102. Gæde P, Andersen HL, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580-91.

103. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004; 109:42-6.
104. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *BMJ* 1998; 316:823-8.
105. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317:703-713.
106. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 1998; 317:713-20.
107. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005-16.
108. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective

follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in finland.

Circulation 1999; 99:1165-72.

109. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes (UKPDS 66). Diabetes Care 2004; 27: 201-7.