Prevalência e impacto clínico do diabetes mellitus em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca

Prevalence and clinical impact of diabetes mellitus on heart failure outpatients

Priscila Raupp-da-Rosa[1], Eliz Vaccari[1], Joana Chanan[1], Laura Brust[1], Gabriela Correa Souza[1,2], Livia Adams Goldraich[3], Nadine Clausell[1,2,3], Andréia Biolo[1,3]

RESUMO

Introdução: Diabetes mellitus (DM) é uma condição prevalente na população em geral, que parece aumentar o risco de insuficiência cardíaca (IC). Entretanto, a prevalência de DM tipo 2 em pacientes brasileiros com insuficiência cardíaca não é conhecida, e o impacto do DM no tratamento da IC ainda não está claro.

Objetivo: Avaliar a prevalência de DM tipo 2 em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca, e sua correlação com características clínicas e com o tratamento da IC.

Métodos: Foram incluídos 402 pacientes com IC em acompanhamento ambulatorial entre agosto de 2008 e setembro de 2009. Os pacientes foram comparados com relação às características clínicas, remodelamento cardíaco e tratamento da IC.

Resultados: A prevalência de DM tipo 2 na amostra estudada foi de 31%. Os pacientes com DM tinham idade maior (65±10 vs. 60±14 anos; p<0,001) e maior prevalência etiologia isquêmica em comparação aos não diabéticos (52% vs. 30%, respectivamente). Os parâmetros ecocardiográficos não diferiram entre os grupos, mas a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi maior nos pacientes diabéticos (50±14 vs. 43±14 mmHg; p=0,001). O tratamento da insuficiência cardíaca foi similar entre pacientes com e sem DM. Entre os com DM, cerca da metade dos pacientes tinha controle glicêmico adequado, e os principais tratamentos utilizados foram as drogas metformina e insulina.

Conclusões: A prevalência de DM foi elevada nesta população de pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca, sendo associada a etiologia isquêmica e comorbidades. Apesar de não haver associação com outras características de gravidade da doença, remodelamento cardíaco ou com o IC, pacientes com DM tinham níveis mais elevados de PSAP. A repercussão clínica e prognóstica destes achados merece ser avaliada em estudos prospectivos futuros.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; diabetes mellitus

ABSTRACT

Background: Diabetes Mellitus (DM) is a prevalent condition in the general population that seems to increase the risk of heart failure development. However the prevalence of DM type 2 among Brazilians patients with HF is unknown and there are still questions regarding the impact of DM in the HF treatment.

Aims: To evaluate the prevalence of DM type 2 among outpatients followed for chronic

Revista HCPA. 2012;32(3):283-290

[1] Grupo de Insuficiência Cardíaca e Transplante, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

[2] Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

[3] Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Contato:
Andréia Biolo
biolo.andreia@gmail.com
Porto Alegre - RS - Brasil

HF and the association with demographic and laboratory characteristics, remodeling and HF treatment.

Results: The prevalence of DM type 2 was 31%. Patients with DM were older (65±10 vs. 60±14 years; p<0,001) and with a higher prevalence of ischaemic etiology (52% vs. 30%, respectively) and comorbidities. The echocardiographic parameters were similar in both groups, but pulmonary systolic arterial pressure (PSAP) was higher in diabetic patients (50±14 vs. 43±14 mmHg; p=0,002). Around half of diabetic patients had a good glycemic control, and metformin and insulin were predominantly used for DM control.

Conclusions: We found an elevated prevalence of diabetic patients among Brazilians with HF, and DM was associated to ischaemic etiology and comorbidities. Regardless of no association with clinical characteristics, ventricular remodeling or HF treatment, diabetic patients had higher PSAP values. Clinical significance of these findings deserves further prospective studies.

Keywords: Heart failure; diabetes mellitus

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que representa a manifestação de doença cardiovascular terminal de diversas etiologias, com elevada prevalência nos países ocidentais (1). Aproximadamente 5 milhões de norte-americanos são acometidos pela insuficiência cardíaca (2), sendo que esta contribui ou é causa primária de morte de 300.000 pacientes por ano (3). Apesar dos avanços na prevenção e no tratamento das doenças cardíacas, o número de hospitalizações e mortes por insuficiência cardíaca tem aumentado com o decorrer do tempo (4,5). No Brasil, dentre as doenças cardiovasculares, a insuficiência cardíaca é a primeira causa de internação pelo Sistema Único de Saúde em pacientes acima de 60 anos (6).

Diabetes mellitus (DM) tipo 2 é uma comorbidade comum entre os pacientes com insuficiência cardíaca. Sua prevalência nestes pacientes varia entre 20% a valores superiores a 45% (7,8), o que ultrapassa a estimativa de DM na população geral (9). Pacientes com DM parecem ter um risco aumentado para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca independente de doença arterial coronariana prévia ou hipertensão (10,11) o estudo Kaiser Permanent database demonstrou que a incidência de insuficiência cardíaca foi duas vezes maior no grupo dos pacientes com DM (12). A American Heart Association designa a presença de DM como estágio A da classificação de Insuficiência Cardíaca, ou seja, alto risco para o desenvolvimento de IC com disfunção ventricular (13).

Diabetes mellitus parece ser também um importante preditor de pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca, independente de outras comorbidades e da classe funcional, sendo associada a um aumento de 11 e 61% na mortalidade (14). Apesar da importância da associação entre DM e insuficiência cardíaca, a prevalência de DM em população brasileira de pacientes com insuficiência cardíaca não é conhecida. Da mesma forma, o impacto da presença de DM nas características clínicas e no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca permanece pouco explorada e merece ser melhor investigada.

Para investigar esta associação, o presente estudo descreve a prevalência de DM em uma coorte de pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca, e avalia a influência da associação destas comorbidades nas características clínico-laboratoriais, parâmetros ecocardiográficos e tratamento da insuficiência cardíaca.

MÉTODOS

Pacientes com insuficiência cardíaca foram recrutados prospectivamente a partir de uma coorte em acompanhamento no Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os dados das consultas consecutivas realizadas no período de agosto de 2008 a setembro de 2009 foram registrados em um banco de dados para posterior análise. Foram incluídos pacientes com diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca e idade maior de 18 anos, em acompanhamento regular no ambulatório. O diagnóstico de diabetes tipo 2 foi realizado conforme as diretrizes da American Diabetes Association (ADA) (15). Dados ecocardiográficos foram obtidos de exames realizados no último ano no Serviço de Ecocardiografia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Características demográficas, clínicas, laboratoriais e de exames complementares foram analisadas. A taxa de filtração glomerular foi estimada pela equação do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)16. Os pacientes com DM foram classificados de acordo com os valores de hemoglobina glicada (HbA1c): HbA1c ≤7% ou >7% caracterizando controle adequado ou não do DM, respectivamente.

A análise estatística foi realizada com o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 16. Variáveis contínuas com distribuição normal foram

expressas como média e desvio-padrão, e aquelas com distribuição não normal foram descritas como mediana e intervalo interquartis. Variáveis categóricas foram descritas em números absolutos e porcentagem (%). Para comparações entre os grupos das características clínico-laboratoriais e ecocardiográficas foram utilizados o teste x^2 ou teste exato de Fisher (quando necessário) para variáveis categóricas e teste t de Student para variáveis contínuas. Para avaliação das variáveis independentemente associadas aos valores de pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), foi realizada análise multivariada incluindo como variáveis independentes aquelas associadas à PSAP em análise univariada e/ou aquelas com diferença significativa entre pacientes com e sem DM. Valores de p menores do que 0,05 foram considerados significativos.

RESULTADOS

Dos 476 pacientes avaliados no período entre agosto de 2008 e setembro de 2009, 402 pacientes foram incluídos neste estudo. Setenta e quatro pacientes foram excluídos por não haver avaliação do perfil glicêmico no último ano disponível. A idade média dos pacientes foi de 61±13 anos, com predomínio do sexo masculino, sendo a cardiopatia isquêmica a principal etiologia da insuficiência cardíaca, e a maior parte dos pacientes encontravam-se em classe funcional I e II da New York Heart Association (NYHA) (tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes com e sem diabetes mellitus.

	Total	Diabetes mellitus (n= 126)	Sem diabetes (n= 276)	*p*
Idade (anos)	61 ± 13	65 ± 10	60 ± 14	<0,001
Sexo masculino	258 (64)	70 (56)	188 (68)	0,015
Etiologia				
Isquêmica	136 (37)	60 (52)	76 (30)	
Hipertensiva	73 (20)	24 (21)	49 (20)	<0,001
Idiopática	56 (15)	9 (8)	47 (19)	
Outras	101 (28)	22 (19)	79 (32)	
Classe funcional				
NYHA I	151 (41,4)	41 (37,6)	110 (45)	
NYHA II	125 (34,2)	34 (31,2)	91 (35,5)	0,23
NYHA III	79 (21,6)	31 (28,4)	48 (18,8)	
NYHA IV	10 (2,7)	3 (2,8)	7 (2,7)	
PAS (mmHg)	126 ± 24	132 ± 22	123 ± 24	0,001
PAD (mmHg)	77 ± 14	78 ± 14	77 ± 14	0,59
Hemoglobina, g/dL	13,2 ± 1,8	12,7 ± 1,9	13,4 ± 1,7	<0,001
Tabagismo (ativo ou prévio)	217 (58)	54 (47)	163 (63)	0,006
Anemia*	83 (21)	39 (31)	44 (16,4)	0,001
HAS	263 (69)	103 (85,8)	160 (61,3)	<0,001
IAM prévio	93 (23)	41 (33)	52 (19)	0,003
AVE prévio	41 (10,2)	19 (15)	22 (8)	0,029
IMC, kg/m²	26,8 ± 5,4	28,6 ± 5,1	26,0 ± 5,3	<0,001
Fibrilação atrial	109 (30)	25 (23)	84 (33)	0,045
TFG (ml/min/1,73m²)	52,9 ± 25,3	44,8 ± 22,9	54,6 ± 26,7	0,017
Creatinina, mg/dL	1,1 (0,9-1,4)	1,2 (0,9-1,5)	1,0 (0,8-1,3)	0,002

*Valores são média ± desvio-padrão ou número de pacientes (porcentagem). NYHA – New York Heart Association, PAS - pressão arterial sistólica, PAD - pressão arterial diastólica, HAS – hipertensão arterial sistêmica, IAM – infarto agudo do miocárdio, AVE – acidente vascular encefálico, IMC – índice de massa corpórea, TFG - taxa de filtração glomerular estimada pela equação do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). *Anemia definida como Hb<12 g/dl, independente do sexo*

A prevalência de DM tipo 2 na amostra estudada foi de 31%. Como demonstrado na Tabela 1, os pacientes com DM tinham idade mais avançada e maior frequência de sexo feminino. Este grupo também apresentou valores de creatinina mais elevados e maior prevalência de anemia. A principal etiologia observada foi a isquêmica, mais prevalente nos pacientes com DM quando comparados aos pacientes sem DM (figura 1). Da mesma forma, os fatores de risco para doença arterial coronariana foram mais prevalentes nos pacientes com

DM. Não houve diferença na distribuição dos grupos entre as diferentes classes funcionais da NYHA.

Com relação aos dados ecocardiográficos (tabela 2), o remodelamento estrutural e funcional não diferiu entre os pacientes com e sem DM. Apesar da similaridade nos dados ecocardiográficos, pacientes com DM apresentaram níveis mais elevados de PSAP, (figura 2). Em análise multivariada controlando para idade, taxa de filtração glomerular (MDRD), etiologia da insuficiência cardíaca e classe funcional, apenas a presença de DM (p=0,022) e a taxa de filtração glomerular (p=0,032) foram associados de forma independente aos valores de PSAP.

Tabela 2 - Dados ecocardiográficos.

	Diabetes mellitus (n= 117)	Sem diabetes (n= 255)	*p*
Átrio esquerdo (mm)	47 ± 9	47 ± 9	0,78
Diâmetro diastólico VE (mm)	62 ± 8	63 ± 10	0,52
Diâmetro sistólico VE (mm)	51 ± 10	51 ± 11	0,90
Ventrículo direito (mm)	24 ± 6	25 ± 6	0,17
Septo (mm)	10 ± 2	10 ± 2	0,24
Parede posterior (mm)	10 ± 2	9 ± 2	0,31
PSAP (mmHg)	50 ± 14	43 ± 14	0,002
Fração Ejeção VE (%)	34 ±12	35 ± 14	0,51
Espessura parietal relativa	0,31 ± 0,07	0,30 ± 0,07	0,30

Valores são média ± desvio-padrão ou número de pacientes (porcentagem).
VE – ventrículo esquerdo; PSAP – pressão sistólica da artéria pulmonar

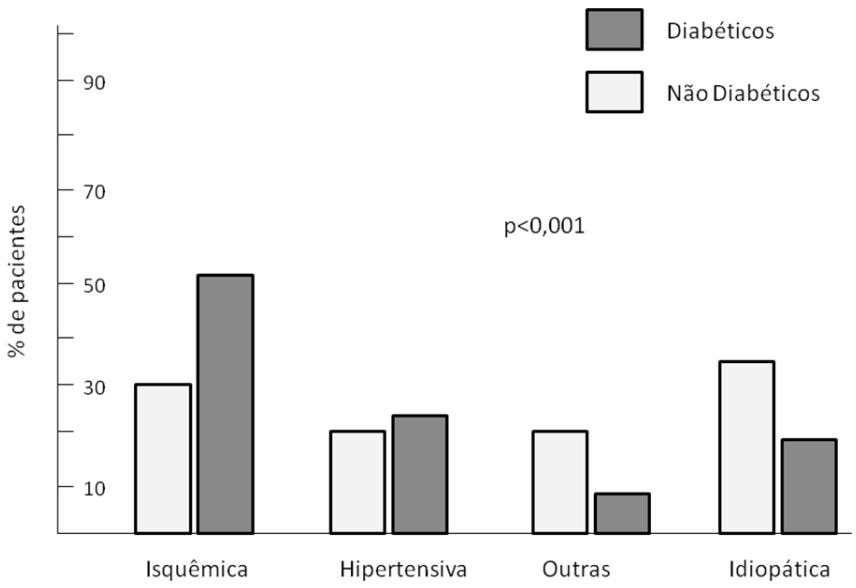


Figura 1 - Proporção de pacientes com DMw nas diferentes etiologias da insuficiência cardíaca.

A Tabela 3 descreve o tratamento da insuficiência cardíaca nos dois grupos. Não houve diferença no uso das principais drogas utilizadas no tratamento da insuficiência cardíaca, exceto pela dose de furosemida, que foi maior entre os pacientes diabéticos. Pacientes diabéticos apresentaram maior uso de estatinas e AAS quando comparados com pacientes sem DM.

Avaliamos também os pacientes com DM quanto ao seu tratamento. A Tabela 4 descreve o controle glicêmico e as principais drogas utilizadas para o controle do DM. Após, classificamos os pacientes de acordo com os níveis de HbA1c como sendo controle adequado (HbA1c≤7%) ou inadequado (HbA1c>7%) do DM. Pouco mais da metade dos pacientes (54%) tinha níveis elevados de HbA1c. Não houve diferença em relação à maior parte das características clínicas, à exceção de fibrilação atrial, cuja prevalência foi menor os pacientes com níveis elevados de HbA1c.

Tabela 3 -Tratamento da Insuficiência cardíaca.

	Diabetes mellitus	**Sem diabetes**	
	(n= 126)	**(n= 276)**	**P**
Inibidor da ECA	105 (83)	233 (84)	0,78
BRA	13 (10)	36 (13)	0,44
Beta-bloqueador	115 (91)	245(89)	0,45
Espironolactona	33 (26)	93 (34)	0,13
Digoxina	71 (56)	164 (59)	0,56
Furosemida	104 (83)	203 (74)	0,49
Dose de furosemida (mg/d)	87 ± 50,3	72 ± 43,4	0,006
AAS	89 (71)	107 (39)	<0,001
Estatinas	85 (68)	100 (36)	<0,001

ECA - enzima conversora da angiotensina; BRA - bloqueador do receptor da angiotensina II; AAS – ácido acetilsalicílico

Tabela 4 - Controle glicêmico e tratamento medicamentoso dos pacientes com diabetes.

	n=126
Glicemia (mg/dl)	172 ± 84
HbA1c (%)	8,2 ± 2,2
Tratamento do diabetes	
Insulina	54 (43)
Metformina	57 (45)
Glibenclamida	38 (30)

HbA1c – hemoglobina glicada

DISCUSSÃO

O presente trabalho evidencia elevada prevalência de DM em uma população brasileira de pacientes com insuficiência cardíaca acompanhados ambulatorialmente. Estes achados corroboram com dados da literatura que apontam para uma maior prevalência de DM em pacientes com insuficiência cardíaca, e que a presença de DM aumenta o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca (14). Além disso, em nossa amostra os pacientes com DM tiveram maior prevalência de etiologia isquêmica como causa da insuficiência cardíaca, apontando para a cardiopatia isquêmica como possível mecanismo para a associação entre DM e insuficiência cardíaca. Entretanto, apesar de maior número de comorbidades nos pacientes com DM, não foram encontradas repercussões relevantes da presença de DM na gravidade da insuficiência cardíaca ou em seu tratamento. Estudos prospectivos seriam necessários para avaliar a repercussão clínica do DM em termos de prognóstico nesses pacientes, o que foge dos objetivos do presente estudo. Cabe salientar que uma metanálise incluindo 41.949 pacientes mostrou uma associação independente entre DM e morte e morte cardiovascular em pacientes com IC, mesmo após ajuste para covariáveis (17).

A prevalência de DM nos pacientes com insuficiência cardíaca, no presente estudo, parece superior àquela observada na população brasileira em geral, a qual nesta faixa etária, encontra-se em torno de 25% (18). Em grandes ensaios clínicos como o estudo SOLVD 23% dos pacientes arrolados apresentavam diabetes (19). Existe uma forte correlação de DM com aterosclerose, hipertensão e hiperlipidemia, fatores que contribuem diretamente para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (20,21), e especialmente a de etiologia isquêmica, como observado em nosso estudo. Por outro lado, a hiperinsulinemia isolada está implicada na disfunção miocárdica, por estar associada à ativação simpática (14). Além disso, a insuficiência cardíaca é considerada um estado de resistência à insulina, com risco importante de os pacientes, ao longo do tempo, desenvolverem diabetes. Em suma, ativação de mecanismos neuro-hormonais culmina em resistência aumentada à insulina, que por sua vez leva à ativação neuro-hormonal; fazendo com que o desenvolvimento de uma possa predispor ao desenvolvimento da outra (22).

Resistência à insulina e diabetes têm um considerável efeito sobre o miocárdio. Descrever todos os mecanismos moleculares que podem agir como mediadores para o desenvolvimento da IC não está entre os objetivos de nossa discussão. No entanto, estudos clínicos e experimentais reportam a existência de uma cardiomiopatia específica do diabetes, independente de aterosclerose, relacionada à microangiopatia, fatores metabólicos e fibrose miocárdica (22). Hiperinsulinemia está associada com aumento dos ácidos graxos livres circulantes, frequência cardíaca aumentada e ativação exacerbada do sistema nervoso simpático; tais fatores levam à hipertrofia cardíaca e acúmulo intracelular de triglicerídeos (23,24). No presente estudo não encontramos diferenças entre os grupos na avaliação dos parâmetros ecocardiográficos, que nos levariam a formular hipóteses quanto à existência de um modelo de remodelamento ventricular pertinente apenas entre os pacientes diabéticos.

No nosso estudo, os pacientes com DM eram em média cinco anos mais velhos em comparação àqueles sem DM, e com uma maior prevalência de sexo feminino, bem como de hipertensão, obesidade e eventos vasculares prévios. Estes achados se refletiram em uma maior prevalência de etiologia isquêmica nos pacientes com DM. Entretanto, outras características associadas à gravidade da doença como classe funcional, e em especial dados ecocardiográficos de remodelamento cardíaco, foram similares entre pacientes com e sem DM. Interessantemente, apesar da similaridade na função e estrutura cardíacas, os pacientes com DM tiveram valores de PSAP mais elevados, mesmo após controle para outros fatores em análise multivariada. Este achado já foi relatado previamente fora do contexto da insuficiência cardíaca, onde pacientes com DM tiveram maior prevalência de hipertensão arterial pulmonar (25,26). Os mecanismos e as possíveis implicações deste achado merecem ser avaliados em estudos posteriores.

O uso de medicamentos que atuam na redução de mortalidade e na redução da progressão do remodelamento cardíaco não diferiu entre os pacientes com e sem DM. O uso de beta-bloqueador em pacientes com DM e insuficiência cardíaca já foi demonstrado em estudos prévios evidenciando que tal droga não implica na piora do controle do DM (27). Como esperado, pacientes com DM fizeram maior uso de estatinas e AAS, o que está de acordo com as recomendações da diretrizes da ADA (28), visto que grande parte destes pacientes apresentam doença arterial coronariana. A dose de furosemida utilizada foi maior entre os com DM, o que pode ser explicado pelo menor *clearence* de creatinina entre os diabéticos, justificando a necessidade de maiores doses de diurético.

O tratamento do DM em pacientes com insuficiência cardíaca sempre foi motivo de dúvidas e questionamentos, visto que os grandes ensaios clínicos em diabetes costumam excluir pacientes

com insuficiência cardíaca. Da mesma forma, não existem recomendações ou diretrizes que norteiem especificamente o manejo deste subgrupo de pacientes. O uso de metformina em pacientes com insuficiência cardíaca não é contra-indicado, mas é recomendável atentar à função renal desses pacientes (29). No presente estudo foi possível constatar que cerca da metade dos pacientes faziam uso de insulina e/ou metformina, embora o controle glicêmico encontrado não apresentou valores ideais. Em relação à intensidade do controle glicêmico em pacientes com DM, embora a hiperglicemia possa causar dano aos cardiomiócitos, estudos clínicos recentes falharam ao demonstrar que o controle glicêmico intensivo reduziria eventos cardiovasculares (30), sem no entanto avaliar especificamente pacientes com insuficiência cardíaca (31,32).

O fato de se tratar de um estudo transversal traz limitações em relação à avaliação do potencial impacto prognóstico do DM e do controle glicêmico na evolução dos pacientes com insuficiência cardíaca. Entretanto, nosso objetivo foi descrever a prevalência e o perfil dos pacientes diabéticos em um ambulatório de insuficiência cardíaca, e estudos prospectivos posteriores serão necessários para avaliar o impacto no prognóstico destes pacientes.

CONCLUSÃO

Em conclusão, observamos uma prevalência elevada de DM em pacientes brasileiros com insuficiência cardíaca (31%), a qual foi associada a maior prevalência de etiologia isquêmica. Os pacientes com DM apresentaram padrão de remodelamento cardíaco similar aos sem DM, entretanto tiveram valores mais elevados de PSAP. A presença de DM não se correlacionou com outras características clínicas ou com o tratamento específico da insuficiência cardíaca nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Young JB. The global epidemiology of heart failure. Med Clin North Am 2004;88:1135-43, ix.
2. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med 2003;348:2007-18.
3. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2005;46:e1-82.
4. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med 2002;347:1397-402.
5. Miller LW, Missov ED. Epidemiology of heart failure. Cardiol Clin 2001;19:547-55.
6. Albanesi Filho FM. [What is the current scenario for heart failure in Brazil?]. Arq Bras Cardiol 2005;85:155-6.
7. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. Eur Heart J 2008;29:1224-40.
8. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J 2005;149:209-16.
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. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol 1974;34:29-34.
11. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 2000;35:1628-37.
12. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. Diabetes Care 2001;24:1614-9.
13. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Circulation 2008;117: 2544–65.

14. Masoudi FA, Inzucchi SE. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy. Am J Cardiol 2007;99:113B-32.

15. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012;35 Suppl 1:S64-71.

16. Levey A. S. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modificarion of Diet in Renal Disease Study Group. Annals of Iinternal Medicine 1999 Mar 16; 130(6): 461-70.

17. Martınez-Selles M, et al. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2012 May;14(5):473-9.

18. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, et al. [Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in the urban population of 30 to 79 years of the city of Sao Carlos, Sao Paulo]. Arq Bras Endocrinol Metabol 2009;53:726-32.

19. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. Am J Cardiol 1996;77:1017-20.

20. Basta E, Bakris G. Choices and goals in the treatment of the diabetic hypertensive patient. Curr Hypertens Rep 2001;3:387-91.

21. Dei Cas L, Metra M, Nodari S, Dei Cas A, Gheorghiade M. Prevention and management of chronic heart failure in patients at risk. Am J Cardiol 2003;91:1F-7.

22. Fonarow GC. An approach to heart failure and diabetes mellitus. Am J Cardiol 2005; 96:47E-52.

23. McNulty PH, Louard RJ, Deckelbaum LI, et al. Hyperinsulinemiainhibits myocardial protein de- gradation in patients with cardiovascular disease and insulin resistance. Circulation 1995;92:2151–6.

24. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovas- cular disease. The Framingham study. JAMA 1979;241:2035–8.

25. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, et al. Predictors of heart failure among women with coro- nary disease. Circulation 2004;110:1424–30.

26. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. Chest 2005;128:3568-71.

27. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. Am Heart J 2003;146:848-53.

28. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2012;35 Suppl 1:S11-63.

29. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. BMJ 2007;335:497.

30. Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM, et al. Glycemia treatment strategies in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Am J Cardiol 2007;99:34i-43.

31. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.

32. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.

Recebido: 28/06/2012
Aceito: 03/09/2012