

THIAGO OVANESSIAN HUEB

**Diabetes mellitus tipo 2 e sobrevida de
pacientes com doença arterial coronariana:
estudo comparativo em longo prazo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Martino Martinelli Filho

São Paulo

2020

Se aceitares as minhas palavras,
fazeres o teu ouvido atento à sabedoria,
e clamares por conhecimento,
então entenderás o temor do Senhor,
e acharás o conhecimento de Deus.
Pois o Senhor é quem dá a sabedoria,
e, da sua boca, é que vem o conhecimento e o
discernimento.

Provérbios 2:1-6

Dedicatória

Dedico esta tese a meus pais, **Araci e Whady**
e a meu irmão **Lucas**,

Razão de minha existência, fonte de amor e
segurança. Exemplos de honestidade e que
estão sempre à disposição para minha
felicidade.

Agradecimentos

A meu orientador,

Professor Doutor Martino Martinelli Filho,

*Um mestre, um médico, um pesquisador, um ser humano,
um exemplo a ser seguido.*

*É um grande privilégio conviver no dia a dia com um ser
humano tão iluminado que me dá lições de como ser um médico
melhor.*

Aos amigos e colegas, da equipe de Estimulação Cardíaca Artificial:

Dra. Silvana Angelina Dório Nishioka, pela acolhida incondicional, por ter acreditado em mim, desde o início de minha chegada à equipe, pelo incentivo e sugestões, sobretudo, na composição dos grupos de pacientes estudados nesta tese.

Dra. Cynthia Ibraim Guirao Gomes, uma grande amiga e companheira de equipe, pelo carinho e paciência dispensada durante toda a trajetória deste convívio.

Dr. Mauricio da Silva Rocha, companheiro de jornada na equipe, sempre disponível para ajudar cedendo gentilmente, sem nada pedir em troca, parte do seguimento de pacientes desta pesquisa.

Dr. Caio Vitale Spaggiari, por sua atenção e amizade durante toda a jornada na equipe e também por sugestões valiosas neste estudo.

Dr. Marcos Guilherme Martinelli Saccab, um grande amigo, colega de turma, sempre aberto para dar sugestões e conselhos.

Dr. Sérgio Augusto Mezzalira Martins, pelo seu profissionalismo, amizade e atenção dispensada no cotidiano.

Dr. Ricardo Alkmin Teixeira, pela importância no desenvolvimento desta tese, pelas sugestões valiosas durante a qualificação, pela atenção, amizade e carinho.

Dr. Anísio Alexandre Andrade Pedrosa, pelo carinho, otimismo e alegria dispensada durante os trabalhos na equipe.

Ao engenheiro Sérgio Freitas de Siqueira, incentivador de minha trajetória na equipe, oferecendo condições essenciais para que esta tese pudesse ser desenvolvida.

A Janete Caetano da Silva Jenel do Carmo, pela atenção, carinho e compreensão constante.

Aos amigos, do grupo de pesquisas MASS:

Ao Dr. Eduardo Gomes Lima, pelo apoio incondicional, pelas sugestões valiosas durante a elaboração da tese e subsequente publicação, pela análise estatística que robusteceu os resultados e sugestões e incentivo na subanálise deste material que alcançou nova publicação em periódico internacional.

Ao Dr. Paulo Cury Rezende pelo apoio durante toda minha atividade no InCor, pela amizade demonstrada em pequenos gestos no cotidiano, companheirismo e incentivo constante nesta jornada.

À Profa. Dra. Rosa Rahmi Garcia pela amizade, apoio, e sugestões durante a qualificação e, sobretudo, pela análise dos resultados pertinentes à sua especialidade.

Ao Dr. Desiderio Favarato, pela ajuda incondicional no tratamento estatístico com várias análises de resultados conflitantes que só foram desvendados pelo seu talento de observar e resolver.

A Dra. Myrthes Emy Takiuti, pelo carinho, amizade, apoio incondicional e presença diuturna nos momentos mais determinantes desta trajetória.

As minhas queridas amigas: Eliana, Laura e Marcela, cuja existência tornaram minha jornada mais fácil.

Aos amigos da Unidade de Emergência:

Drs. Mucio Tavares de Oliveira Junior, Thiago Luís Scudeler, Sergio Jallad, Ilma da Silva Santos e Ana Carolina Rezende pela camaradagem, apoio e tolerância durante todo o acúmulo de trabalho entre o curso de pós-graduação e a atividade no Pronto-Socorro.

Ao Doutor Paulo Soares, pelo carinho, amizade e disponibilidade incondicional demonstrada por ocasião da minha chegada a Sorocaba, oferecendo, inclusive sua residência para minha melhor acomodação. Além disso, apoiou minha transferência da Unidade de Emergência para a Equipe de Estimulação Cardíaca Artificial.

A Maria do Carmo Cavarette Barreto, pela disponibilidade, auxílio na documentação bibliográfica, pelo carinho e, sobretudo, pelo desejo de ajudar incondicionalmente.

E um agradecimento sincero a todos aqueles que não nomeiei, mas que tenham cruzado meu caminho e composto esta complexa rede de relações que tornaram possível esta jornada acadêmica de pesquisa e vida.

Agradecimento especial a meus médicos,

Ao meu médico de coração e da alma, Dr. Nelson Luiz Magalhães Carrozzo, pela obstinação em guiar-me para a compreender a vida terrena, abstrata e espiritual. Por ensinar-me o caminho da correção, do equilíbrio, da tolerância e da harmonia. Minha eterna gratidão!

A meu médico - de meu corpo, de minha enfermidade e provedor de minha saúde, Professor Milberto Scaff !

Pela perseverança, pelo otimismo, por não desistir de lutar quando tudo parecia nebuloso. Pela sua presença paternalista cujo resultado foi determinante para que eu chegasse a este momento.

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desde publicação:

Referências: adaptado de *International Comitee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Diabetes mellitus e doença arterial coronariana	3
1.2 Diabetes mellitus e função ventricular esquerda preservada.....	3
1.3 Cardiomiopatia isquêmica e diabetes mellitus	4
2 OBJETIVOS DO ESTUDO	9
2.1 Primários.....	10
2.2 Secundários.....	10
3 MÉTODOS	11
3.1 Desenho do estudo.....	12
3.2 Recrutamento de pacientes para o registro	13
3.3 Critérios de Inclusão	13
3.4 Critérios de exclusão	13
3.5 Desfechos clínicos.....	14
3.6 Distribuição da casuística	14
3.7 Critérios diagnósticos.....	15
3.7.1 Doença arterial coronariana	15
3.7.2 Diabetes mellitus tipo 2	16
3.7.3 Função ventricular esquerda e insuficiência cardíaca.....	16
3.8 Protocolo de tratamento.....	16
3.9 Seguimento clínico	17
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	19
5 RESULTADOS.....	22
5.1 Características demográficas e clínicas.....	24
5.2 Características do tratamento da DAC	26
5.3 Desfechos clínicos do estudo	29

5.4 Análise dos preditores de mortalidade.....	34
6 DISCUSSÃO	36
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	45
9 CONCLUSÕES	47
10 REFERÊNCIAS.....	49

Listas

ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA =	<i>American Diabetes Association</i>
AHA =	<i>American Heart Association</i>
BARI 2D =	<i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation.</i>
CASS =	<i>Coronary Artery Surgery Study</i>
CCS =	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CDM =	com diabetes mellitus
CDVE =	com disfunção Ventricular esquerda
DAC =	Doença Arterial Coronariana
DM-2	Diabetes tipo-2
Hazard Ratio =	Razão de risco
MASS =	<i>Medicine Angioplasty or Surgery study</i>
NDM =	Sem diabetes mellitus
REVISION-DM 2 =	<i>Registry of Ischemic Ventricular Dysfunction. Diabetes-2</i>
SDVE =	Sem disfunção Ventricular esquerda
VA =	<i>Veterans Administration Cooperative Study Group</i>

FIGURAS

- Figura 1 -** Fluxograma do estudo “CONSORT” 15
- Figura 2 -** Fluxograma de composição da amostra 23
- Figura 3 -** Probabilidade livre de morte por todas as causas
conforme função ventricular esquerda e DM tipo 2..... 33

TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas, clínicas, laboratoriais angiográficas.....	25
Tabela 2 -	Tratamento da DAC conforme distribuição dos grupos do estudo	27
Tabela 3 -	Medicamentos utilizados no seguimento de pacientes com função ventricular preservada, conforme tipo de tratamento da DAC	27
Tabela 4 -	Medicamentos utilizados no seguimento de pacientes com função ventricular comprometida, conforme tipo de tratamento da DAC	28
Tabela 5 -	Número e taxa de desfechos clínicos, conforme grupos do estudo	30
Tabela 6 -	Associação entre desfechos secundários em 5 anos e FEVE.....	31
Tabela 7 -	Associação entre desfechos secundários em 5 anos e presença de diabetes mellitus tipo 2.....	32
Tabela 8 -	Taxa de mortalidade por todas as causas, em 5 anos, conforme grupos	32
Tabela 9 -	Preditores de mortalidade por todas as causas	34
Tabela 10 -	Preditores de morte cardiovascular	35

Resumo

Hueb TO. *Diabetes mellitus tipo 2 e sobrevida de pacientes com doença arterial coronariana: estudo comparativo em longo prazo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Fundamentos. Está bem estabelecido que a disfunção ventricular esquerda (DVE) grave é um relevante preditor de pior prognóstico em portadores de doença arterial coronariana (DAC) e que várias comorbidades são fatores de influência na sobrevida desses pacientes. No entanto, desconhece-se o papel do diabetes mellitus (DM) tipo 2 no prognóstico clínico, em longo prazo, dessa população. **Objetivos.** Avaliar o impacto do DM tipo 2 no prognóstico de pacientes com DAC, considerando a função ventricular esquerda. **Métodos.** Foram incluídos pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC) submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (RM), ou à intervenção coronária percutânea (ICP) ou terapia médica isolada (TM), regularmente matriculados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A presença de DM tipo 2 foi diagnosticada em todos os pacientes; todos pacientes realizaram avaliação ecocardiográfica, sendo considerada (DVE) a documentação de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <35% e ausência de DVE com FEVE >50%. Os pacientes foram agrupados em: G1- diabéticos sem DVE; G2 –não diabéticos sem DVE; G3- diabéticos com DVE e G4, não-diabéticos com DVE. Os desfechos clínicos foram: mortalidade por todas as causas, infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal, acidente vascular encefálico (AVC) e intervenções cardíacas adicionais. A análise estatística incluiu sobrevivência estimada livre de eventos pelo método de Kaplan-Meier e diferenças entre grupos pelo teste e Log-rank. Adicionalmente, regressão de Cox foi utilizada para comparar o tempo de sobrevivência com ocorrência de desfechos primários. **Resultados.** De janeiro de 2009 a maio de 2010 foram selecionados 918 pacientes consecutivos e acompanhados até maio de 2015, com tempo médio de 05 anos. O número de pacientes incluídos nos G1, 2,3, e 4 foram 213, 213, 266 e 226 e as taxas de mortalidade foram 6,1%, 4,2% 21,6%, e 10,6% respectivamente (P <0,001). A incidência de IAM não fatal foi de 0,5%, 7,0% 5,3%, e 2,6% para os grupos 1, 2, 3 e 4 respectivamente (p <0,001). As taxas de AVC foram 0,45%, 0,90% 0,40% e 0,90% (p = NS). Outras intervenções ocorreram em 11,7%, 10,3% 3,8%, e 2,6% nos grupos 1, 2, 3 e 4 respectivamente (p <0,001). Tipo de intervenção terapêutica não se associou prognóstico. **Conclusões:** este estudo prospectivo de pacientes com DAC, de hospital terciário, demonstrou, em seguimento de cinco anos, que: 1- a taxa de sobrevida, na ausência de DVE é elevada (95,8%), independente da ocorrência de DM tipo 2. Na presença de DVE, a sobrevida foi inferior, sobretudo nos portadores de DM tipo 2; 2- os preditores independentes de mortalidade por todas as causas e cardíaca foram idade, filtração glomerular, DM tipo 2 e FEVE; 3-- a taxa de mortalidade por todas as causas foi duas vezes maior na presença de DM tipo 2 (13,2 x 7,7%);

presença de DVE aumentou em três vezes a mortalidade por todas as causas (14,8 x 5,2%); 4- mortalidade CV foi cinco vezes maior na presença de DVE (11,3 x 2,3 %), entretanto, ocorrência de novas intervenções foi três vezes maior (3,3 x 11,0 %) em pacientes sem DVE ;5- Mortalidade CV foi duas vezes maior (9,8 x 5,2%) na presença de DM tipo 2, independente da presença de DVE.

Descritores: Circulação coronária; Diabetes mellitus tipo 2; Insuficiência cardíaca; Disfunção ventricular; Angina estável; Revascularização miocárdica.

Abstract

Hueb TO. *Type 2 diabetes mellitus and survival rates of coronary artery disease patients: long term comparative study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Background: It is well established that severe left ventricular dysfunction (SVD) is an important predictor of worse prognosis in patients with ischemic cardiomyopathy and that several comorbidities are factors influencing the survival of these patients. However, the role of type 2 diabetes mellitus (T2-DM) in the long-term clinical prognosis of this population is unknown. **Objectives:** To evaluate the impact of T2 DM on the prognosis of patients with ischemic cardiomyopathy, considering left ventricular function. **Methods:** Patients with coronary artery disease (CAD) undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) or percutaneous coronary intervention (PCI) or isolated medical therapy (MT), regularly enrolled at the Heart Institute of the Hospital das Clínicas, Scholl of Medicine of the University of São Paulo. The presence of T2-DM was investigated in all patients; All patients underwent echocardiographic evaluation, and the documentation of left ventricular ejection fraction (LVEF) <35% and absence of LVEF with LVEF > 50% were considered. Patients were grouped into: G1- diabetic patients without Left Ventricular dysfunction (LVD); G2 –non-diabetics without LVD; G3- diabetics with LVD and G4, non-diabetic with LVD. Clinical outcomes were all-cause mortality, non-fatal acute myocardial infarction (AMI), stroke, and additional cardiac interventions. Statistical analysis included estimated event-free survival by the Kaplan-Meier method and differences between groups by the test and Log-rank. Additionally, Cox regression was used to compare survival time with occurrence of primary outcomes. **Results:** From January 2009 to May 2010, 918 consecutive patients were including and followed up until May 2015, with an average time of 05 years. The number of patients included in the G1,2,3 and G4 were 213, 213,266 and 226 and the mortality rates were 6.1%, 4.2% 21.6% and 10.6% respectively (P <0.001). The incidence of non-fatal AMI was 0.5%, 7.0% 5.3% and 2.6% for groups 1, 2, 3 and 4 respectively (p <0.001). The rates of stroke were 0.45%, 0.90% 0.40% and 0.90% (p = NS). Other interventions occurred in 11.7%, 10.3% 3.8% and 2.6% in groups 1, 2, 3 and 4 respectively (p <0.001). Type of therapeutic intervention was not associated with prognosis. **Conclusion:** In this prospective study of patients with CAD, from a tertiary hospital, demonstrated, in a five-year follow-up, that: 1-The survival rate in the absence of LVD is high (95.8%), regardless of the occurrence of T2- DM. In the presence of LVD, survival was lower, especially in patients with T2-DM; 2- The independent predictors of all-cause and cardiac mortality were: age, glomerular filtration, T2-DM and LVEF; 3 - The mortality rate from all causes was twice as high in the presence of type 2 DM (13.2 x 7.7%); and the presence of LVD increased mortality by all causes three times (14.8 x 5.2%); 4-CV mortality was five times higher in the presence of LVD (11.3 x 2.3%), however, the occurrence of new interventions was three times higher (3.3 x

11.0%) in patients without EVD; 5-CV mortality was twice as high (9.8 x 5.2%) in the presence of type 2 DM, regardless of the presence of LVD.

Descriptors: Coronary circulation; Diabetes mellitus, type 2; Heart failure; Ventricular dysfunction; Stable angina; Myocardial revascularization.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Ensaio clínico longitudinal, não randomizados, do início da década de 1980, em pacientes com doença arterial coronariana (DAC), demonstraram que as taxas de mortalidade por todas as causas se associam ao número de artérias coronarianas comprometidas assim como ao grau e ao local do comprometimento arterial ⁽¹⁻³⁾. Em 1983 foi publicado o estudo CASS- *Coronary Artery Surgery Study* – ensaio clínico randomizado e controlado, desenhado para comparar efeitos da cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com tratamento medicamentoso (TM). Foram randomizados (1:1) 780 pacientes com DAC multi arterial, que foram seguidos por cinco anos. As taxas de mortalidade anual foram baixas e semelhantes: 1,1% x 1,6 nos pacientes submetidos à CRM e ao TM, respectivamente. Entretanto, a importância da função ventricular esquerda não foi considerada ⁽⁴⁾. Aproximadamente 10 anos após, foi publicado o estudo CASS -Registry que acompanhou 23.467 pacientes com DAC por até 17 anos. Esse foi o primeiro estudo a associar consistentemente a disfunção ventricular esquerda (DVE) com aumento da mortalidade por todas as causas em pacientes com DAC. Diabetes mellitus (DM) tipo 2 não se associou ao prognóstico desfavorável ⁽⁵⁾.

Adicionalmente, dois estudos clássicos realizados em pacientes com angina estável crônica merecem destaque: “*Veterans Administration Cooperative Study Group*” ⁽⁶⁾ e “*European Coronary Surgery StudyGroup*” ⁽⁷⁾.

Ambos randomizaram pacientes sem insuficiência cardíaca (IC) e demonstraram que a mortalidade, em longo prazo (3 a 8 anos), foi semelhante sob CRM ou TM.

1.1 Diabetes Mellitus e Doença Arterial Coronariana.

Ainda que identificado como morbidade adicional em pacientes incluídos em estudo de prognóstico da DAC, o DM tipo 2 somente foi considerado como potencial risco cumulativo de pior prognóstico, após estudos do “*United Kingdom Prospective Diabetes Study*” - UKPDS: 23 ⁽⁸⁾. Nesse estudo, os autores demonstraram que pacientes com DM tipo 2 têm duas a três vezes maior incidência de doenças relacionadas ao ateroma, sendo que na idade entre 40 e 50 anos, a mortalidade por todas as causas dobra. Deve-se considerar que o estudo foi direcionado a uma população geral, em que outras morbidades estavam associadas.

1.2 Diabetes Mellitus e função ventricular esquerda preservada.

O ensaio clínico BARI ⁽⁹⁾ randomizou cerca de 2000 pacientes com DAC e função ventricular esquerda preservada, que foram acompanhados por cinco anos. As taxas de sobrevida foram elevadas tanto sob intervenção coronariana percutânea (ICP) e CRM (86,3% x 89,3% - $P=0,19$). Entre os portadores de DM tipo 2, a sobrevida em cinco anos foi muito inferior, tanto sob CRM como ICP (80,6% x 65,5%, $P=0.003$). Por outro lado, estudos

subsequentes avaliando pacientes diabéticos com função ventricular preservada não demonstraram diferenças nas taxas de mortalidade, considerando diferentes opções terapêuticas da DAC ^(10, 11). Nessa direção, os recentes ensaios clínicos e randomizados, COURAGE ⁽¹²⁾ e ISCHEMIA ⁽¹³⁾ avaliaram pacientes com DAC e função ventricular preservada. Os estudos tiveram objetivos, taxa de portadores de DM tipo 2 e tempo de seguimento semelhantes e não demonstraram diferenças estatísticas entre taxas de desfechos clínicos, sob ICP ou TM.

Corroborando esses achados, o ensaio clínico randomizado LEADER comparou a liraglutida, um agonista de peptídeo análogo a glucagon 1 (GLP-1), com TM convencional em pacientes sem IC. As taxas de desfecho primário combinado também foram baixas e, estatisticamente, inferiores sob uso da liraglutida ⁽¹⁴⁾.

1.3 Cardiomiopatia Isquêmica e Diabetes Mellitus

A associação de IC e DM tipo 2 em portadores de DAC foi avaliada pelo *Stich Trial* ⁽¹⁵⁾ que não demonstrou diferenças na sobrevida dessa população, sob TM ou CRM. Aproximadamente 25% da casuística era portadora de DM tipo 2, mas este não foi preditor de prognóstico.

Os ensaios clínicos randomizados EMPA-REG (OUTCOME) ⁽¹⁶⁾, DECLARE-TIMI 58 ⁽¹⁷⁾ e CANVAS ⁽¹⁸⁾, recentemente publicados demonstraram redução expressiva da taxa de internação por IC em

portadores de DM tipo 2 ,tanto sob uso de inibidor do Co-transportador de sódio-glicose do tipo 2 (i-SGLT-2),comparado à TM específica convencional.

Na mesma linha, o ensaio DAPA-HF ⁽¹⁹⁾, randomizado e placebo-controlado, avaliou pacientes com FEVE≤40% e DM tipo 2 (45% da casuística). Foi observado redução significativa do desfecho composto de morte CV e piora da IC sob uso de dapagliflozina, em relação ao TM convencional (16,3% versus 21,2%, p<0,001).

De um modo geral, os dados acima descritos demonstram que, atualmente, dispomos de estratégias farmacológicas e invasivas efetivas para o manuseio de portadores de DAC com ou sem IC, capazes de reduzir taxas de mortalidade.

A associação dessas morbidades com o DM cria um cenário que acrescenta mecanismos fisiopatológicos ainda não bem esclarecidos. Sugere-se que no DM ocorra uma cadeia de distúrbios metabólicos envolvendo carboidratos, proteínas, gorduras e eletrólitos resultantes da deficiência absoluta da secreção de insulina (DM tipo 1) ou relativa (DM tipo2) e/ou pela diminuição da sensibilidade desse hormônio nas células do tecido alvo ⁽²⁰⁾. É possível que ocorra redução na resposta dos receptores de glicose presentes no tecido periférico (resistência à insulina) que faz com que as células beta do pâncreas, produtoras de insulina, entrem em exaustão.

Ademais, o DM tipo 2 associa-se, frequentemente,à obesidade e a idosos ⁽¹⁶⁾, fatores que aumentam a predisposição para doenças cardiocirculatórias. Nesse sentido, ocorre comprometimento diretamente de

miócitos e fibroblastos cardíacos, com conseqüente precipitação da deposição de colágeno e fibrose no interstício do miocárdico. Essas modificações estruturais determinam redução da complacência miocárdica e da função diastólica do ventricular esquerdo, caracterizando a cardiomiopatia diabética ^(21, 22). À medida que a doença progride, a função sistólica cardíaca também fica comprometida, desencadeando IC congestiva, choque cardiogênico e morte cardiovascular (CV).

Por outro lado, sabe-se que a fibrose miocárdica é considerada elemento fundamental no substrato de taquiarritmias fatais ⁽²³⁾.

Atualmente, vários estudos destacam a presença de alguns fatores de crescimento transformador beta, dentre eles, o “*Transforming growth factor beta 1*” (TGF- β 1) capaz de regular a transcrição da matriz extracelular relacionada.

Admite-se que esse fator pode ativar uma família de proteínas estruturalmente semelhantes, considerada um dos principais transdutores de sinal para os receptores do TGF- β 1 ⁽²⁴⁾. Esse mecanismo em cascata pode desempenhar um importante papel regulador da fibrose de vários tecidos e órgãos do corpo.

Nesse cenário, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pode ser ativado aumentando o pool circulatório sanguíneo e o conteúdo da angiotensina II no miocárdio. Em conseqüência disso, a angiotensina II pode aumentar a expressão de uma variedade de fatores fibróticos e aumentar a matriz extracelular de colágeno no interstício miocárdico. Em contrapartida, a

degradação do colágeno é reduzida, promovendo a fibrose miocárdica diabética ⁽²⁵⁾.

Admite-se, que mecanismos outros, como resistência à insulina, disfunção das células alfa e beta pancreática, aumento da lipólise, inflamação e efeito insuficiente da incretina, podem também estar associados. Assim, a ativação inapropriada do sistema renina-angiotensina-aldosterona, estresse oxidativo e modulação disfuncional imunológica, podem comprometer a integridade miocárdica ⁽²⁶⁾. Ademais, a denominada microangiopatia coronariana caracterizada por crescimento anormal e quebra de barreira endotelial, pode determinar alterações funcionais e edema microvascular. Essa condição contribui para o comprometimento perfusional, independente da doença macro vascular aterosclerótica ⁽²⁷⁾. A presença de produtos da glicação, derivada da hiperglicemia sobre os lípidos assim como dos aminoácidos e lipoproteínas, estimula o estresse oxidativo, provocando maior expressão de marcadores inflamatórios, piorando o desempenho funcional da microcirculação cardíaca.

Por fim, o comprometimento da sinalização celular, mediado pela insulina, pode reduzir a produção de óxido nítrico, o recrutamento capilar e a captação da glicose ⁽²⁷⁾. Especula-se que essas alterações também promovam fibrose intersticial do miocárdio e rigidez cardíaca, contribuindo ainda mais para a falência miocárdica progressiva.

Sumariamente, o cenário atual sugere fortes correlações entre a micro e macro angiopatia do DM tipo 2 com mecanismos disfuncionais do miócito que promovem alteração da contratilidade miocárdica e DVE. Não se sabe,

entretanto, qual é a evolução desse processo e qual é o impacto na sobrevivência de portadores da DAC. Estes são os propósitos gerais do presente estudo.

2 Objetivos do Estudo

2 OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1 Objetivos Primários

- 1- Avaliar, em longo prazo, a sobrevida de pacientes com DAC, considerando presença de DM tipo 2 e a função ventricular esquerda;
- 2- Estabelecer preditores de mortalidade por todas as causas e mortalidade CV.

2.2 Objetivos Secundários

- 1- Avaliar a taxa de ocorrência de morte por todas as causas;
- 2- Avaliar número e taxa de morte CV, infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal, novas intervenções e acidente vascular encefálico (AVE);
- 3- Avaliar número e taxa de morte CV, IAM não fatal, novas intervenções e AVE, conforme presença de DM e conforme função ventricular esquerda;
- 4- Estabelecer associações entre morte CV, IAM não fatal, novas intervenções e AVE, conforme presença de DM tipo 2;
- 5-- Estabelecer associações entre DM tipo 2 e morte CV, IAM não fatal, novas intervenções e AVE, conforme função ventricular.

3 Métodos

3 MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (CAPPesq- HCFMUSP- apêndice A) mediante obtenção de Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE- Apêndice B)

3.1 Desenho do estudo:

Trata-se de estudo prospectivo, observacional e comparativo que incluiu pacientes com DAC do banco de dados dos protocolos de pesquisa do Instituto do Coração do HCFMUSP: **MASS**-“The Medicine, Angioplasty or Surgery Study.” e **REVISION** “Registry of Ischemic Ventricular Dysfunction”.

O **REVISION** é um banco de dados destinado a acompanhar pacientes com cardiomiopatia isquêmica grave, sem dispositivo cardíaco eletrônico implantável (DCEI) e sob TM otimizado. Nesse cenário estão incluídos controle da doença de base, de fatores de risco, do surgimento de alterações clínicas e eventos cardiovasculares.

Por outro lado, o **MASS** é contemplado com um banco de dados que inclui pacientes com DAC e função ventricular esquerda preservada, destinados a estudos comparativos entre CRM, ICP ou TM. Tanto o REVISION quanto o MASS, têm estrutura apropriada para acompanhamento sistemático de pacientes, em seguimento de longo prazo.

3.2 Recrutamento de pacientes

Os bancos de dados do **MASS** e do **REVISION** constituíram a base para recrutamento dos pacientes do estudo. Foram triados portadores de DAC, confirmada por estudo angiográfico e isquemia miocárdica documentada. A DAC foi definida pela documentação de estenose coronariana maior que 70% nas principais artérias epicárdicas. A isquemia miocárdica foi definida e registrada por meio de teste ergométrico ou cintilografia miocárdica (estresse físico ou farmacológico). A angina pectoris, foi graduada pela *Canadian Cardiovascular Society (CCS)* como classes II ou III ⁽²⁸⁾.

3.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com DAC estável, em seguimento ambulatorial, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) superior a 50 % ou inferior a 35%, submetidos a TM isolado, CRM ou ICP (stent convencional ou farmacológico).

3.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com expectativa de vida limitada ou incapazes de realizar seguimento ambulatorial, em longo prazo.

Além disso, foram excluídos portadores de DCEI, pacientes dialíticos ou em fila de transplante cardíaco.

3.5 Desfechos clínicos

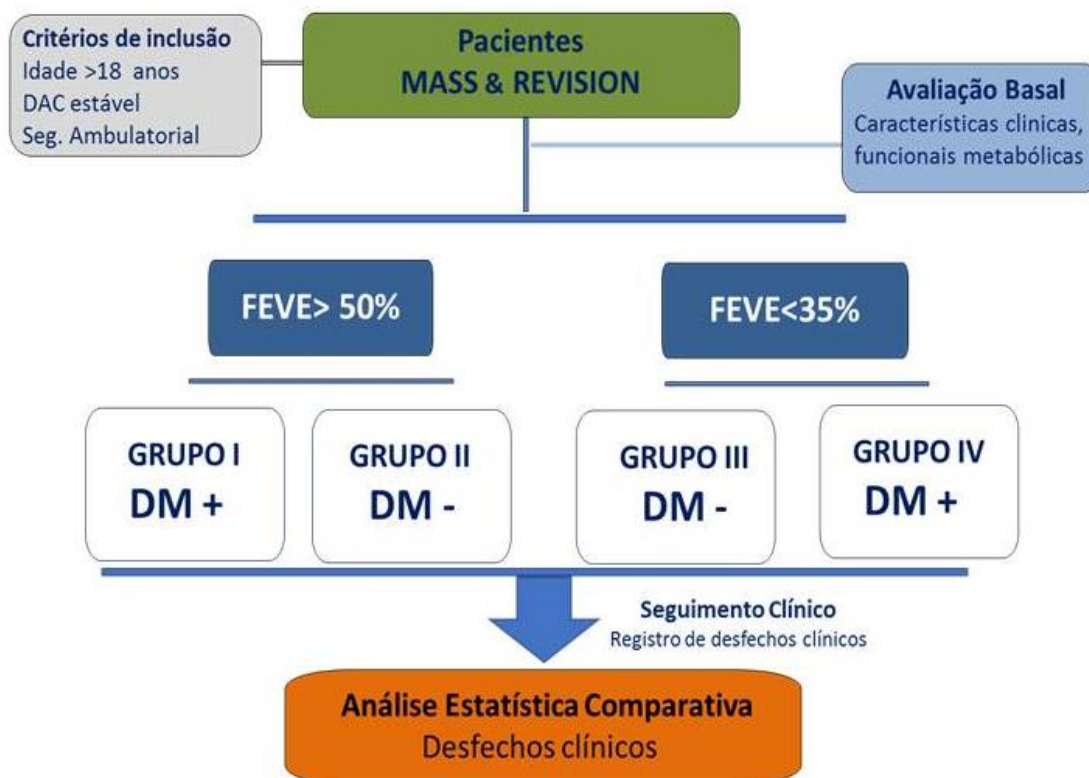
O desfecho clínico primário desse estudo foi morte por todas as causas.

Os desfechos secundários foram morte CV; IAM não fatal, novo procedimento intervencionista e AVE. O diagnóstico de IAM foi estabelecido na vigência de dor torácica, seguida de novas ondas “Q” em duas ou mais derivações contíguas no ECG e na elevação de biomarcadores de necrose miocárdica.

Novo procedimento intervencionista correspondeu à ICP ou CRM, na presença de angina instável durante o seguimento. Para o diagnóstico de AVE, foram utilizados os critérios do *“2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke”* ⁽²⁹⁾.

3.6 Distribuição da casuística

Após assinatura do TCLE, os pacientes selecionados foram distribuídos nos grupos I, II,II e IV, conforme FEVE (>50% ou <35%) e presença ou não de DM tipo 2 (Figura 1).



FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, GI= Grupo I; GII= Grupo II; GIII = Grupo III e GIV = Grupo IV; DM + = com diabetes mellitus tipo 2; DM - = sem diabetes mellitus tipo 2

Figura 1 - Fluxograma do Estudo "CONSORT"

3.7 Critérios Diagnósticos

3.7.1 Doença Arterial Coronariana

O diagnóstico clínico de DAC foi baseado na presença de angina *pectoris* em repouso ou angina esforço induzida.

A DAC foi confirmada por exame angiográfico demonstrando estenose luminal $\geq 70\%$ nos vasos principais, passíveis de CRM ou ICP.

3.7.2 Diabetes mellitus tipo 2

O diagnóstico de DM tipo 2 foi baseado nos critérios da “*American Diabetes Association*” (ADA), e da Sociedade Brasileira de Diabetes: 1- dosagem de glicemia, ao acaso, acima de 200 mg/Dl associada aos sintomas clássicos de diabetes, tais como sede excessiva, aumento da frequência para urinar e perda de peso não intencional. 2- glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/DL; 3- teste de tolerância oral a glicose maior ou igual a 200 mg/DL e 4- resultados repetidos de hemoglobina glicosilada – (Hba1c) - maior ou igual a 6,5% ⁽³⁰⁾.

3.7.3 Função Ventricular Esquerda e Insuficiência Cardíaca

A função ventricular esquerda foi avaliada pelo ecocardiograma transtorácico (ETT) e o cálculo da FEVE utilizou os métodos de Simpson ou bidimensional. Os critérios diagnósticos da IC seguiram o “*2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure*” ⁽³¹⁾.

3.8 Protocolo Terapêutico

Para pacientes indicados ao TM, foram utilizados fármacos direcionados ao alívio dos sintomas de angina e de IC. Além disso, para prevenção secundária de eventos cardiovasculares, foram estabelecidas metas terapêuticas utilizando: nitrato, ácido acetil salicílico (AAS), betabloqueador, bloqueador de canal de cálcio, antiarrítmico de diferentes categorias, diuréticos, espironolactona, inibidor da enzima de conversão da

angiotensina, estatinas ou combinação desses fármacos. Dieta pobre em gorduras saturadas e carboidratos foram recomendados. Insulina e hipoglicemiantes orais foram prescritos de maneira individualizada, conforme valor de glicemia.

Para os pacientes submetidos à ICP, estavam disponíveis, a critério médico, *stent* convencional e farmacológico. O cardiologista intervencionista foi encorajado a realizar uma revascularização completa pela definição anatômica.

A ICP foi realizada respeitando a rotina institucional que incluiu o uso de AAS e/ou clopidogrel antes do procedimento. O tratamento com antiagregação plaquetária após a ICP seguiu diretrizes das sociedades nacionais e internacionais. Para os pacientes com indicação de CRM, foi planejada uma revascularização completa e anatômica. O uso da artéria mamária interna, como enxerto, foi fortemente recomendado. A CRM também respeitou técnicas padronizadas, com a aplicação de hipotermia leve e cardioplegia sanguínea nos pacientes operados com circulação extracorpórea. A CRM sem extracorpórea foi realizada conforme critério médico.

3.9 Seguimento Clínico

Os pacientes incluídos neste estudo foram seguidos por meio de visitas clínicas semestrais e os eventos clínicos foram considerados e datados a partir da data da inclusão no estudo. Os exames laboratoriais para

controle de metas terapêuticas, foram solicitados semestralmente. Ecocardiograma e exames subsidiários para avaliação da função cardíaca foram realizados na data da inclusão do estudo e exames de seguimento forma realizados conforme indicação clínica.

4 Análise Estatística

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as informações foram inseridas em um banco de dados imediatamente após a inclusão dos pacientes no estudo. Os valores estão expressos como média (\pm DP) ou mediana (intervalo interquartil, 25 a 75%), conforme apropriado. Os dados dicotômicos foram comparados pela “Qui” quadrado [χ^2] ou teste exato de Fisher. As variáveis contínuas que não foram distribuídas normalmente, avaliadas através do teste de *Kolmogorov-Smirnov*, foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Além disso, as variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas pelo teste “t” de *Student*.

Todos os valores de probabilidade relatados foram bicaudais. A sobrevivência livre de eventos combinados foi comparada graficamente e estimada pelo método de *Kaplan-Meier*, e as diferenças entre os grupos foram avaliadas através do teste *log-rank*. A regressão de Cox com erros padrão robusto modelo (como implementado sob a rotina SAS PHREG) foi utilizada para comparar o tempo de sobrevivência com os desfechos primários combinados.

Além disso, foi comparado cada um dos componentes dos desfechos primários entre os diferentes grupos pelo modelo estatístico conhecido como “*Pairwise*”. A análise multivariada de Cox, também foi realizada, ajustada para população geral, idade, sexo, hipertensão, tabagismo passado e

presente, níveis de colesterol total, níveis de triglicérides, clearance de creatinina.

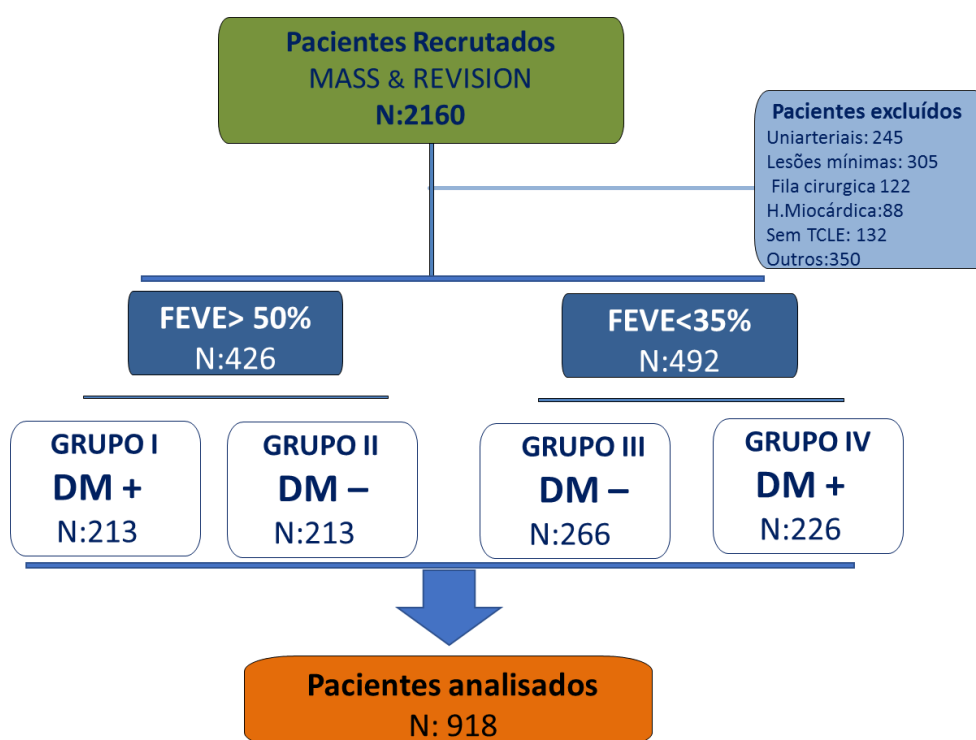
Realizamos também, análises de subgrupos de tratamento atribuído com características basais usando a regressão logística. Os testes foram caudais e valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Fez exceção os cálculos para as comparações de tratamento em subgrupos identificados, nos quais $P < 0,01$ foi utilizado para controle de comparações múltiplas. As análises estatísticas foram realizadas com o Software SPSS, versão 24 (SPSS, IBM Corporation 2016 Chicago III).

5 Resultados

5 RESULTADOS

Entre janeiro de 2009 a maio de 2010, foram recrutados 2160 pacientes, sendo que 1242 pacientes não preencheram os critérios de inclusão e foram retirados do estudo. A partir de maio de 2010, os 918 pacientes remanescentes foram acompanhados por 5 anos.

Dentre esses, 426 apresentavam FEVE > 50% (213 do GI e 213 do GII) e 492 apresentavam FEVE < 35% (266 do G III e 226 do GIV) (fig.2)



N = Número de pacientes, FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, G1= Grupo 1; G2 = Grupo 2; G3 = Grupo 3 e G4 = Grupo 4; DM (+) = Diabetes mellitus, DM (-) = Sem diabetes mellitus

Figura 2 - Fluxograma de composição da amostra

5.1- Características Demográficas e Clínicas

As características demográficas, clínicas, laboratoriais e angiográficas foram semelhantes nos quatro grupos. Frequência de gênero masculino foi diferente (67%) e a idade média foi de 66 anos sem diferença estatística entre os grupos. Não houve diferença entre variáveis clínicas distribuídas entre os grupos, com exceção de IAM prévio, dosagem de triglicérides e clearance de creatinina estão disponíveis na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Características Demográficas, Clínicas e Laboratoriais

Pacientes n= 918	GI n=213	GII n=213	GIII n=266	GIV n=226	χ^2
Perfil Demográfico (%)					
Idade (anos)média±dp	70±6.2	67±5.5	66±6.3	65±5.8	28,9*
Idade ≥ 65 anosn (%)	134;(63)	131;62(%)	141;53(%)	122;54(%)	26,2*
Masculinon (%)	147; (69)	142;67(%)	175;66(%)	147;65(%)	23,3*
Fumantes ou ex-fumantes	128;60(%)	123;58(%)	152;57(%)	124;55(%)	10,4*
História Médica n (%)					
IAM Prévio	96;45(%)	108;51(%)	239;90(%)	199;88(%)	42,3***
Hipertensão	138;65(%)	132;62(%)	178;67(%)	154;68(%)	96,8*
Diabetes mellitus	00	213;100(%)	00	226;100(%)	NA
ICC Classe II ou II	00	00	186;70(%)	163;72(%)	NA
Laboratório (valor em mg/dl)					
Colesterol Total	216 ±6	224 ± 6	226±4	211 ± 3	48,6*
LDL colesterol	136± 16	140 ± 12	138± 14	132 ± 11	62,2*
HDL colesterol	36±6	38 ± 8	39±7	37 ± 8	44,5*
Triglicérides	172±5	166 ± 10	170±8	168 ± 7	68.3**
Hemoglob.glic. (média±dp)	5.8±0,2	6.9±1,1	5.7±1,2	6.8	NA
Clearence de creatinina (mL/m)	78.4 ±8	84.3± 11	35.5 ±9	58.2± 7	59,6***
TE positivo n (%)	137;65(%)	145;68(%)	NA	NA	NA
Dados angiográficos n (%)					
Doença biarterial	97;46(%)	68;32(%)	77;29(%)	70;31(%)	35,7*
Doença triarterial	136;64(%)	145;68(%)	189;71(%)	156;69(%)	48,2*
FEVE (média±dp)	60±6	58±5	30±4	29±5	NA

FEVE=Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. P = Nível descritivo de significância; valor de P<0.001 (***) valor de P <0.05(**) valor de P <0.10(*) NA = não aplicável; χ^2 =Chi- quadrado; TE= Teste ergométrico; IAM=Infarto agudo do miocárdio.

5.2 Características do tratamento da DAC

No GI, 76 pacientes foram submetidos ao TM, 45 ao ICP e 92 a CRM. Na ICP foram tratadas 202 lesões obstrutivas (2.9 ± 1.4 lesões por paciente) e nos pacientes submetidos à CRM, 374 enxertos arteriais ou venosos (3.1 ± 1.5 enxertos por paciente).

No G II, 71 pacientes foram submetidos a TM, 71 à ICP e 71 à CRM. Na ICP, foram tratadas 218 lesões obstrutivas (2.8 ± 3 lesões por paciente) e na CRM foram realizados 357 enxertos arteriais ou venosos (3.0 ± 4 enxertos por paciente).

No G III, 76 pacientes foram submetidos ao TM, 78 ao ICP e 112 à CRM. Na ICP, foram tratadas 238 lesões obstrutivas ($2,8 \pm 1,3$ lesões por paciente) e na CRM foram realizados 406 enxertos arteriais ou venosos (3.2 ± 1.4 enxertos por paciente).

No G IV, 58 pacientes foram submetidos ao TM, 69 à ICP e 99 à CRM. Nos pacientes submetidos à ICP foram tratadas 238 lesões obstrutivas ($2,9 \pm 4$ lesões por paciente) nos submetidos à CRM foram realizados 398 enxertos arteriais ou venosos ($3,1 \pm 3$ enxertos por paciente).

Os grupos do estudo não diferiram com relação ao tipo de tratamento da DAC administrado (Tabela 2)

Tabela 2 - Tipos de tratamento da DAC, conforme distribuição dos grupos do estudo

Tipo de Tratamento	G I (n=213)	G II (n=213)	G III (n=266)	G IV (n=226)	P
CRM	71	92	212	99	0,78
ICP	71	45	78	69	0,52
TM	71	76	76	58	0,82
Enxertos	357	374	406	398	0,87
ICP-Lesões	218	202	238	236	0,76

CRM= cirurgia de revascularização miocárdica; ICP= intervenção coronariana percutânea; TM= tratamento medicamentoso; P= nível descritivo de significância.

As medicações oferecidas a cada visita médica para pacientes com função ventricular preservada estão disponíveis na Tabela 3.

Tabela 3 - Medicamentos utilizados no seguimento de pacientes com função ventricular preservada, conforme tipo de tratamento da DAC

MEDICAMENTOS	TRATAMENTOS			P
	TM n=147	ICP n=116	CRM n=163	
AAS/ Clopidogrel (%)	88	92	90	0,055
Nitratos Oral (%)	82	52	40	<0,001
β-Bloqueadores (%)	78	76	79	0,088
Ant. Cálcio (%)	32	38	36	0,022
Estatina (%)	94	92	92	0,110
Inibidor da ECA (%)	78	76	68	0,521
Insulina (%)	23	25	24	0,242
Antidiabéticos Orais (%)	36	34	42	0,095

TM= Tratamento medicamentoso; ICP= Intervenção coronariana percutânea; CRM=cirurgia de revascularização miocárdica; AAS= Ácido Acetil Salicílico; ECA =Enzima conversora da angiotensina.

As medicações fornecidas durante o seguimento ambulatorial de pacientes com DVE, estão contidas na Tabela 4.

Tabela 4 - Medicamentos utilizados no seguimento de pacientes com DVE, conforme tipo de tratamento da DAC

MEDICAMENTOS	TRATAMENTOS			P
	TM n=82	ICP n=90	CRM n=127	
AAS/ Clopidogrel (%)	90	92	92	0,305
Nitratos Oral (%)	42	39	40	0,201
β-Bloqueadores (%)	58	56	52	0,028
Espiro lactona (%)	39	38	41	0,022
Estatina (%)	93	95	94	0,110
Inibidor da ECA (%)	88	86	78	0,521
Diuréticos (%)	69	66	69	0,242
Amiodarona (%)	06	04	06	0,095
Digoxina (%)	11	12	10	0,088
Cumarínicos (%)	13	14	12	0,092
Hipoglicemiantes (%)	41	54	42	0,692
Insulina (%)	18	11	17	0,692

TM= Tratamento medicamentoso; ICP= Intervenção coronariana percutânea; CRM=cirurgia de revascularização miocárdica; P = Nível descritivo de significância; AAS= Ácido Acetil Salicílico; ECA =Enzima conversora da angiotensina.

5.3 Desfechos clínicos do estudo

Todos os pacientes tiveram, pelo menos, cinco anos de acompanhamento clínico. O número médio de visitas foi de 12 ± 2 , realizadas com intervalos de tempo médio de seis meses.

Os desfechos clínicos registrados foram: 95 óbitos (10.35%), 34 IAM não fatais (3.70%), 63 novas ICP por angina (6.86%) e ocorreram sete casos de AVE (0.76%).

No GI, 9 pacientes evoluíram para óbito, sendo que três deles foram de causas cardíacas, 15 foram vitimados por IAM não fatal, 22 pacientes foram submetidos a nova ICP por angina e, dois pacientes apresentaram AVE.

No G II, 13 pacientes evoluíram para óbito, sendo que sete deles foram de causas cardíacas, um foi vitimado por IAM não fatal, 25 pacientes foram submetidos a nova ICP por angina e um paciente sofreu AVE.

No G III, 24 pacientes evoluíram para óbito, sendo que 16 deles foram de causas cardíacas seis foram vitimados por IAM não fatal, seis pacientes foram submetidos a nova ICP por angina e somente três pacientes tiveram AVE.

No G IV, 49 pacientes evoluíram para óbito, sendo que 40 deles foram de causas cardíacas 12 foram vitimados por IAM não fatal, 10 pacientes foram submetidos a nova ICP e somente 01 pacientes teve AVE (Tabela 5).

Tabela 5 - Número e percentual de desfechos clínicos em 5 anos de seguimento, conforme grupos do estudo

DESFECHOS CLÍNICOS	GRUPOS				TOTAL	χ^2
	G I	G II	G III	G IV		
	9(4,2)	13(6,1)	24(9,0)	49(21,7)	95(10,3)	31,48***
Morte cardiovascular n (%)	3(1,4)	7(3,29)	16(6,0)	40(17,7)	66(7,2)	26,32***
IAM não fatal n (%)	15(7,0)	1(0,5)	6(2,3)	12(5,3)	34(3,7)	14,11***
Novas Intervenções Coronarianas n (%)	22(34,9)	25(39,7)	6(9,5)	10(15,9)	63(6,9)	22,19***
AVE n (%)	2(0,9)	1(0,5)	3(1,1)	1(0,4)	7(0,8)	1,81

FEVE=Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM = Infarto agudo do miocárdio; AVE= acidente vascular encefálico; = $p < 0.001$; P= nível descritivo de significância. χ^2 = Chi- quadrado.

A ocorrência de mortes por todas as causas foi maior em pacientes com DVE. Por outro lado, a ocorrência de novas intervenções foi superior nos pacientes com FEVE preservada. Além disso, a análise dos desfechos secundários sem relação à presença de DVE ou não, independentemente da presença de DM tipo 2, demonstrou diferenças estatísticas para morte CV e novas intervenções (Tabela 6).

Tabela 6 - Associação entre desfechos secundários em 5 anos e função ventricular esquerda

DESFECHOS CLÍNICOS	FEVE>50%	FEVE<35%	TOTAL	P (LOG RANK)
Morte CV n(%)	10(2,3)	56(11,3)	66	<0,001
IAM não fatal n(%)	16(3,8)	18(3,7)	34	0,831
AVE n(%)	3(0,7)	4(0,8)	7	0,523
Novas Intervenções n(%)	47(11,0)	16(3,3)	63	0,006

CV = cardiovascular; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM= Infarto agudo do miocárdio; AVE= Acidente vascular encefálico.

Não houve associação entre os desfechos secundários morte CV, IAM não fatal, novas intervenções e AVE com DM tipo 2, independentemente da função ventricular esquerda (Tabela 7)

Tabela 7 - Associação entre desfechos secundários em 5 anos e presença de DM tipo 2

DESFECHOS CLÍNICOS	DM TIPO2 -	DM TIPO2 +	TOTAL	P (LOG RANK)
Morte CV n(%)	23 (5,2)	43 (9,8)	66 (15,0)	<0,001
IAM n(%)	21 (4,8)	13 (3,0)	34 (7,7)	0,531
AVE n(%)	5 (1,1)	2 (0,4)	7 (1,6)	0,656
Novas Intervenções n(%)	28 (6,4)	35 (8,0)	63 (14,4)	0,052

DM=diabetes mellitus; CV=cardiovascular; IAM= Infarto agudo do miocárdio; AVE= Acidente vascular encefálico; P= nível descritivo de significância.

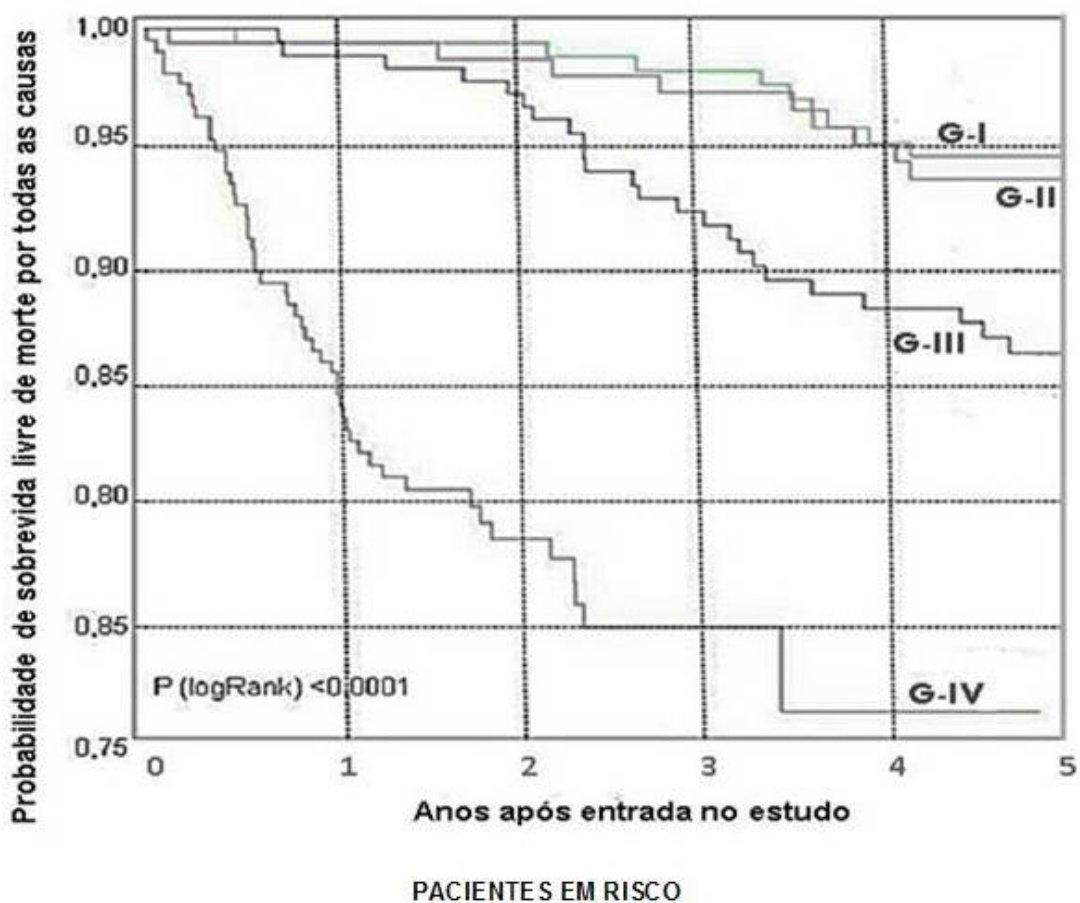
Adicionalmente, a taxa de mortalidade por todas as causas em 5 anos foi superior nos grupos III e IV (Tabela 8).

Tabela 8 - Taxa de mortalidade por todas as causas, em 5 anos, conforme grupos

GRUPOS	CARACTERÍSTICA CLÍNICO-FUNCIONAL		MORTALIDADE EM 5 ANOS	P
G-I	DVE (-)	DM 2 (+)	4,2%	
G-II	DVE (-)	DM 2 (-)	6,1%	0.653
G-III	DVE (+)	DM 2 (-)	9,0%	<0.0001
G-IV	DVE (+)	DM 2 (+)	21,7%	

DVE =Disfunção de ventrículo esquerdo; DM2=Diabetes Mellitus Tipo 2.

Análise comparativa das curvas de sobrevida estimadas para cada grupo do estudo, demonstrou diferenças estatísticas entre GI e GII versus GIII e GIV, em seguimento de 5 anos. (Figura 3).



N = Número de pacientes, FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, GI= Grupo1; GII = Grupoll; GIII = Grupo III e GIV = Grupo IV; DM2 (+) = com Diabetes mellitus, tDM2 (-) = Sem Diabetes mellitus tipo 2

Figura 3 - Curva livre de evento morte por todas as causas, conforme função ventricular esquerda e DM tipo 2

5.4 Análise de preditores de mortalidade

A avaliação de preditores de mortalidade por todas as causas, considerando variáveis clínicas, angiográficas e laboratoriais, revelou idade, RFG, DM tipo 2 e FEVE como fatores independentes (Tabela 9).

Tabela 9 - Preditores de mortalidade por todas as causas

Variável	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	HR	95%IC	P	HR	95%IC	P
Idade (cada ano)	1,02	1,00-1,05	0,008	1,03	1,01-1,05	0,001
Sexo Masculino	1,93	1,15-3,22	0,012	1,71	1,02-2,87	0,042
HAS	2,14	1,23-3,72	0,007	-	-	-
Tabagismo	1,06	0,69-1,62	0,766	-	-	-
RFG (1mL/min/1,73m²)	0,95	0,95-0,96	<0,001	0,97	0,95-0,98	<0,001
DM tipo 2	2,18	1,42-3,33	<0,001	2,30	1,43-3,71	0,001
FEVE <35%	4,05	2,50-6,58	<0,001	2,53	1,38-4,63	0,003
CRM (vs. TMO)	0,95	0,72-1,26	0,760	-	-	-
ICP (vs. TMO)	0,80	0,58-1,11	0,187	-	-	-
Lesão Coronariana Triarterial	0,65	0,25-1,68	0,377	-	-	-

HAS=Hipertensão arterial sistêmica; RFG= Ritmo de filtração glomerular; DM= Diabetes mellitus; FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CRM=Cirurgia de revascularização miocárdica; TMO=tratamento medicamentoso otimizado ; ICP=Intervenção coronariana percutânea.

Por fim, a análise de preditores de mortalidade cardiovascular demonstrou os mesmos fatores independentes de mortalidade por todas as causas: idade, RFG, DM tipo 2 e FEVE (Tabela 10).

Tabela 10 - Preditores de morte cardiovascular

Variável	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	HR	95%IC	P	HR	95%IC	P
Idade (cada ano)	1,00	1,00-1,05	0,008	1,02	1,003-1,05	0,03
Sexo Masculino	1,93	1,15-3,22	0,012	-	-	-
HAS	2,59	1,28-5,24	0,008	-	-	-
Tabagismo	1,07	0,84-1,37	0,554	-	-	-
RFG (1mL/min/1,73m²)	0,95	0,94-0,96	<0,001	0,96	0,95-0,98	<0,001
DM tipo 2	3,12	1,81-5,37	<0,001	2,98	1,62-5,49	0,001
FEVE <50%	4,98	2,70-69,20	<0,001	2,93	1,34-6,43	0,007
CRM (vs. TMO)	0,86	0,60-1,07	0,397	-	-	-
ICP (vs. TMO)	0,71	0,47-1,07	0,106	-	-	-
Lesão Coronariana Triarterial	0,65	0,22-1,89	0,436	-	-	-

HAS=Hipertensão arterial sistêmica; RFG= Ritmo de filtração glomerular; DM= Diabetes mellitus; FEVE=Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CRM=Cirurgia de revascularização miocárdica; TMO=tratamento medicamentoso otimizado; ICP=Intervenção coronariana percutânea.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

A análise dos resultados do presente estudo revelou que, em longo prazo, pacientes com DAC e função ventricular esquerda preservada apresentam taxa de sobrevida elevada e função renal preservada, independente da presença do DM tipo 2. Por outro lado, pacientes com DVE grave apresentam elevada taxa de mortalidade por todas as causas e CV, agravada pela presença de DM tipo 2.

As taxas de eventos cardiovasculares documentadas em nosso estudo são comparáveis às dos grandes ensaios randomizados realizados em pacientes com DAC. Com relação aos pacientes sem DVE, a referência atual é o estudo **COURAGE** - *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* ⁽¹²⁾. Foram randomizados 2287 pacientes com DAC e FEVE média de cerca de 60%, sendo 30% uniarteriais e 35% portadores de DM tipo 2. Em seguimento médio de 4,6 anos, as taxas do desfecho primário composto de mortalidade por todas as causas e IAM não fatal foram 19% e 18,5% ($P=NS$), para ICP e TM, respectivamente. A exemplo de nosso estudo, pacientes com DM tipo 2 tiveram taxas de eventos mais elevadas (60 % superior a não- diabéticos) sendo ICP = 0,25 x 0,17 e TM= 0,24 x 0,14. Tais achados coincidem com os de nosso estudo (grupo sem DVE) inclusive com relação ao tempo de seguimento. O mesmo cenário foi observado no ensaio randomizado recentemente concluído, **ISCHEMIA** ⁽¹³⁾ - *International Study of Comparative Health Effectiveness*

With Medical And Invasive Approach, que após seguimento de 5 anos, revelou taxas de mortalidade sob ICP e TM muito baixas: 6,5% e 6,4%, respectivamente. DM tipo 2 esteve presente em 42% da casuística e se associou a taxas mais elevadas de eventos.

Existe um consenso de que o DM tipo 2 é fator de risco adicional para o desenvolvimento de cardiomiopatia em pacientes com DAC. Todavia, os mecanismos implicados são pouco compreendidos e, ainda estão sendo especificamente avaliados. De fato, em nosso estudo o impacto do DM tipo 2 foi expressivo nos pacientes com DVE, marcado por taxas de ocorrência de eventos CVs muito superiores aos de pacientes com função ventricular preservada. Atualmente, muitos defendem que a hiperglicemia, e não propriamente a presença de DM tipo 2, teria implicação direta nas complicações microvasculares, determinando o prognóstico de pacientes com DAC.

Corroborando essa linha de pensamento, é importante destacar a achado adicional de associação com insuficiência renal crônica (IRC) moderada a importante em nossos pacientes com DM tipo 2 e DVE, achado não presente nos pacientes com função ventricular preservada. Especula-se, ainda, que, a própria IRC associada à DVE do paciente com DM tipo 2, em longo prazo, seja fator agravante do comprometimento miocárdico progressivo, piorando muito o prognóstico.

O elevado risco residual dessa população tem sido objeto de estudos prospectivos randomizados desenhados para avaliar a redução de risco cardiovascular com o uso de novas drogas para o tratamento do DM tipo 2.

Assim, o recente ensaio randomizado **EMPA-REG OUTCOME** ⁽¹⁶⁾, comparou o uso da empagliflozina, um inibidor do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (iSGLT-2), com TM convencional em uma coorte com DM tipo 2 e alto risco cardiovascular. Em seguimento mediano de 2,6 anos, os autores observaram redução da taxa de desfecho primário combinado (mortalidade CV, IAM não fatal e AVE) sob uso de empagliflozina, comparado ao TM convencional (10,5% versus 12,1%, $p=0,04$). As taxas de mortalidade CV foram baixas (1,4% versus 2,3% ao ano, $p<0,001$), favoráveis à empagliflozina (redução de 59,5%). Destaque-se que, em nosso estudo, a taxa de mortalidade CV referente a toda a coorte foi 1,5%, ao ano e, considerando o subgrupo de portadores de DM tipo2 (43%), a taxa anual de mortalidade CV foi de 5,1%, superior à do TM convencional do ensaio **EMPA-REG OUTCOME**.

É importante destacar que as taxas de eventos CVs em portadores de DM tipo 2 sem cardiomiopatia isquêmica são inferiores às de diabéticos com DAC documentada. Isto ficou claro no recente ensaio randomizado **LEADER** ⁽¹⁴⁾ - *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*, que avaliou o impacto da liraglutida, um agonista de peptídeo análogo a glucagon 1 (GLP-1), nessa população. Em seguimento médio de 3,8 anos, as taxas do desfecho primário combinado de morte CV, IAM e AVE foram 13 e 14,9% ($p=0,01$), para liraglutida e controle, respectivamente. As taxas de mortalidade CV ao ano foram 1,2% e 1,6% ($P=0,007$). Essas taxas são muito inferiores às obtidas em nossos pacientes

com função ventricular preservada, demonstrando que a DAC proporciona risco adicional importante.

Ainda que a associação de cardiomiopatia e DM tipo 2 seja relativamente frequente, os mecanismos que levam a instalação da IC ainda não são claros. Rubler et al., estudando esses mecanismos por cintilografia miocárdica, sugerem estreita relação entre o déficit de perfusão miocárdica e a DVE diastólica ou sistólica ⁽³²⁾. Por outro lado, foi sugerido que o comprometimento miocárdico, na fase inicial do DM tipo 2, não esteja associado à DAC ⁽³³⁾.

De fato, esse mecanismo parece não se alinhar com os achados de nosso estudo em pacientes com DM tipo 2 e FEVE normal. Isto porque, esses manifestaram isquemia miocárdica importante e, em longo prazo, apresentaram comportamento clínico semelhante ao de não-diabéticos ⁽³⁴⁾.

O papel do DM tipo 2 na DVE do paciente com DAC ainda tem sido muito discutido. O conceito de cardiomiopatia diabética foi inicialmente proposto por Rubler et al. em 1972, com base em estudos de anatomia patológica. Os autores propuseram a existência de modificações anátomo-funcionais especificamente provocadas pelo DM associadas ao comprometimento da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo ⁽³²⁾. Alguns estudos sugerem que a disfunção diastólica seja uma manifestação pré-clínica da cardiomiopatia diabética e que, dependendo do comportamento do DM, evoluiria para disfunção sistólica, provocando ou piorando a IC ^(34, 35). Nesse cenário, o comprometimento microvascular renal

(nefropatia diabética) parece ser fator agravante da evolução desfavorável da miocardiopatia diabética.

Por outro lado, admite-se que a disfunção sistólica esteja fortemente associada à resistência insulínica, um desequilíbrio entre a quantidade de insulina produzida pelo pâncreas e a capacidade funcional desse hormônio. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos seriam hiperatividade do sistema nervoso simpático, disfunção endotelial, perda de massa muscular esquelética e ação de células inflamatórias TNF- alfa e leptina que teriam ação específica sobre a sensibilidade da insulina periférica ^(36, 37, 38).

Alguns pesquisadores refutam a hipótese de resistência à insulina e propõe que a miocardiopatia diabética seja secundária ao aumento dos ácidos graxos livres, à deficiência de carnitina e aos distúrbios do metabolismo do cálcio. Defendem ainda o papel de: 1-fibrose miocárdica por aumento da angiotensina II, IGF-I e citocinas inflamatórias, 2-microangiopatia com redução da reserva de fluxo sanguíneo e 3- disfunção endotelial ⁽³⁹⁾. Essa hipótese é atraente, mas criticável porque não consideram diabéticos com isquemia miocárdica e função ventricular preservada.

No mesmo sentido, a correlação clínica entre DM tipo 2 e isquemia miocárdica não foi documentada em pacientes sem cardiomiopatia. Ensaio clínico clássico de sobrevida que identificaram DM tipo 2 como preditor independente de mortalidade por todas as causas incluíram apenas pacientes com disfunção ventricular ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Os recentes ensaios clínicos randomizados EMPA-REG OUTCOME ⁽¹⁶⁾, DECLARE-TIMI 58 ⁽¹⁷⁾ e

CANVAS ⁽¹⁸⁾, realizados em pacientes com IC e DM tipo 2, demonstraram que i-SGLT-2 reduz a taxa de internação hospitalar. O estudo DAPA-HF ⁽¹⁹⁾, placebo-controlado, incluiu pacientes com FEVE $\leq 40\%$ e demonstrou que, a dapagliflozina reduz o desfecho primário (morte CV e piora da IC) em seguimento médio 18,2 meses. Destaque-se que esses achados não tiveram interação com DM tipo 2 e que, concordante com nossos achados, a DVE foi marcador de maior mortalidade CV.

Por fim, cabe destacar a importância da IRC como fator prognóstico de pacientes com DAC e DM tipo 2. Destacamos acima que a IRC moderada a importante provocou impacto negativo significativo na sobrevida de nossos pacientes. De fato, a redução do RFG foi preditor independente de mortalidade por todas as causas e CV, ao lado do avanço da idade e da DVE. Alguns estudos demonstraram que a interação cardiorenal nessa população provoca deterioração progressiva da função miocárdica; reconhecem o papel do DM tipo 2 mas não definem os mecanismos envolvidos no acometimento miocárdico ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

7 Considerações Finais

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DVE é importante condição para piora da sobrevida de pacientes com DAC. O DM tipo 2 e a IRC são fatores de risco adicionais independentes para o desenvolvimento ou piora da IC.

A cardiomiopatia diabética é consequência do acometimento microvascular do DM tipo 2, podendo se manifestar isoladamente ou agravar cardiomiopatia isquêmica.

O arsenal terapêutico da DAC, da IC, do DM tipo 2 e as intervenções sobre IRC tem evoluído muito nos últimos tempos. Nesse sentido, a abordagem farmacológica atual é pródiga e o balanço positivo de sua eficácia, em relação a procedimentos invasivos tem sido demonstrado por inúmeros estudos contemporâneos.

Nosso estudo retrata a interação de todas essas evidências apontadas pelos ensaios clínicos randomizados, com detalhes e correlações exclusivas do mundo real.

8 Limitações do Estudo

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Esse estudo observacional prospectivo, pareado, não randomizado, foi realizado em pacientes seguidos ambulatoriamente, conforme rotina de hospital de cardiologia de atenção terciária. A abordagem terapêutica, de modo geral, seguiu os protocolos institucionais, mas dependeu das decisões tomadas por diferentes profissionais, tanto com relação ao tratamento medicamentoso como nas intervenções. Nesse sentido, análise específica (Tabela 2) demonstrou que a abordagem terapêutica prévia não diferiu entre os grupos estudados.

Ademais, nossa coorte não foi impactada pelo uso da última geração de vasodilatadores e antidiabéticos, o que sugere resultados ainda mais auspiciosos na análise futura dos efeitos dessa farmacoterapia.

Estudos randomizados são valorizados porque seguem protocolos rígidos e porque são desenhados para melhor avaliação de causalidade. Entretanto, costumam ser muito dispendiosos e apresentar obstáculos éticos.

Por outro lado, ensaios observacionais prospectivos, com pareamento dos grupos de estudo, como o nosso, fornecem resultados de mundo real e permitem avaliação crítica dos protocolos praticados pela instituição.

9 Conclusões

9 CONCLUSÕES

Este estudo prospectivo de pacientes com DAC, de hospital terciário, demonstrou em seguimento de cinco anos, que:

- 1- A taxa de sobrevida, na ausência de disfunção ventricular é elevada (96%), independente da ocorrência de DM tipo 2. Na presença de disfunção ventricular esquerda, a sobrevida foi inferior, sobretudo nos portadores de DM tipo 2;
- 2- Os preditores independentes de mortalidade por todas as causas e cardíaca foram idade, filtração glomerular, DM tipo 2 e FEVE;
- 3- A taxa de mortalidade por todas as causas foi duas vezes maior na presença de DM tipo 2 (13,2 x 7,7%); Presença de disfunção ventricular aumentou em três vezes a mortalidade por todas as causas (14,8 x 5,2%);
- 4- Mortalidade CV foi cinco vezes maior na presença de disfunção ventricular (11,3 x 2,3 %), entretanto, ocorrência de novas intervenções foi três vezes maior (3,3 x 11,0 %) em pacientes sem disfunção ventricular; e
- 5- Mortalidade CV foi duas vezes maior (9,8 x 5,2%) na presença de DM tipo 2, independente da presença de disfunção ventricular.

10 Referências

10 REFERÊNCIAS

1. Harris PJ, Harrell FE, Jr., Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation*. 1979;60(6):1259-69.
2. Hlatky MA, Califf RM, Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB, Pryor DB. Comparison of predictions based on observational data with the results of randomized controlled clinical trials of coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(2):237-45.
3. Harris PJ, Lee KL, Harrell FE, Jr., Behar VS, Rosati RA. Outcome in medically treated coronary artery disease. Ischemic events: nonfatal infarction and death. *Circulation*. 1980;62(4):718-26.
4. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983;68(5):939-50.
5. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip 3rd T. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90(6):2645-57.
6. Murphy ML, Hultgren HN, Detre K, Thomsen J, Takaro T. Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med*. 1977;297(12):621-7.
7. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*. 1982;27(8309):1173-80.

8. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316(7134):823-8.
9. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation I. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996;335(4):217-25.
10. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TLZ, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.
11. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King 3rd S, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
12. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GBJ, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
13. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Alexander KP, Senior R, Boden WE, Stone GW, Goodman SG, Lopes RD, Lopez-Sendon J, White HD, Maggioni AP, Shaw LJ, Min JK, Picard MH, Berman DS,

Chaitman BR, Mark DB, Spertus JA, Cyr DD, Bhargava B, Ruzylo W, Wander GS, Chernyavskiy AM, Rosenberg YD, Maron DJ; ISCHEMIA Research Group. Baseline characteristics and risk profiles of participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3):273-86.

14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.

15. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau J-L, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364(17):1607-16.

16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.

17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde A-M, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.

18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative

Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.

19. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang C-E, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde A-M, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.

20. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev.* 2000;21(6):585-618.15.

21. Monnier VM, Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot P, Kohn RR. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med.* 1986;314(7):403-8.

22. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014;383(9922):1068-83.

23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 1:S4-S41.

24. Ferrari G, Cook BD, Terushkin V, Pintucci G, Mignatti P. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) induces angiogenesis through vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated apoptosis. *J Cell Physiol.* 2009;219(2):449-58.

25. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164-76.
26. Aso Y, Inukai T, Tayama K, Takemura Y. Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2000;37(2):87-92.
27. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest*. 1991;87(2):432-8.
28. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.
29. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.
30. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S62-9.
31. Writing Committee Members, ACC/AHA TASK FORCE MEMBERS. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice

Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2016;22(9):659-69.

32. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972;30(6):595-602.

33. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, Johansen A, Gerke O, Vach W, Haghfelt T, Høilund-Carlsen PF, Beck-Nielsen H, Møller JE. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(1):24-31.

34. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care.* 1994;17(7):633-9.

35. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care.* 1995;18(5):708-14.

36. Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, Verza M, Varricchio M, D'Onofrio F. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure. *Metabolism.* 1991;40(9):972-7.

37. Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, Stevenson JC, Coats AJ. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):527-32.

38. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):93-102.

39. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2004;25(4):543-67.

40. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld JA, Lowes BD, Martin W, McGrew F, Bristow MR, BEST Investigators. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):914-22.
41. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):421-8.
42. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, Pinkett T, Ghali JK, Wilson AC. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol.* 1996;77(11):1017-20.
43. Blair JE, Pang PS, Schrier RW, Metra M, Traver B, Cook T, Campia U, Andrew Ambrosy, Burnett Jr JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Konstam MA, Gheorghide M, EVEREST Investigators. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2011;32(20):2563-72.
44. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B; POSH Investigators. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the Prospective Outcomes Study in Heart Failure (POSH). *Eur Heart J.* 2006;27(10):1216-22.
45. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):681-9.