

Artigo

Diabetes mellitus e hipertensão arterial: uma relação intensa e perigosa

Jorge Alexandre de Araújo Peres^{1,2}, Caroline Costa-Santos^{1,2}, Márcia Silva Queiroz^{1,#}

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Nove de Julho São Paulo, SP, Brasil.

²Hospital de Força Aérea de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Resumo. Diabetes e hipertensão ativam de forma inadequada o sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático e canais de sódio, geram disfunção mitocondrial e endotelial, aumento do estresse oxidativo, inflamação e da atividade renal de co-transportadores sódio-glicose-2 (SGLT2). Diversos estudos têm demonstrado benefícios adicionais de terapias, com potencial ação em mecanismos moleculares e celulares, como antagonista do receptor mineralocorticoide, agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon-1 e inibidores de SGLT2. No entanto, outras alterações subjacentes, desencadeadas pela própria hipertensão, obesidade visceral, hiperinsulinemia, resistência insulínica e diabetes, também induzem à remodelação e disfunção endotelial. Apesar dos avanços no conhecimento, essa relação intensa e perigosa entre DM e HAS precisa ser mais bem compreendida para assegurar a correta proteção cardiorenal e do sistema vascular.

Palavras-chave: diabetes mellitus; hipertensão arterial; sistema renina-angiotensina-aldosterona; co-transportador de sódio-glicose-2; SGLT2; agonistas do receptor de peptídeo-1 tipo glucagon; GLP-1, proteção cardiorenal.

Recebido em 13 de Outubro de 2022; Aceito em 28 de Outubro de 2022.

Diabetes mellitus and arterial hypertension: an intense and dangerous connection

Abstract. Diabetes and hypertension inappropriately activate the renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system and sodium channels, mitochondrial and endothelial dysfunction, increased oxidative stress, inflammation, and renal activity of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2). Several studies have shown benefits of therapies with potential action on molecular and cellular mechanisms, such as non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1ARs) and SGLT2 inhibitors. However, other underlying changes triggered by hypertension itself, visceral obesity, hyperinsulinemia, insulin resistance and diabetes, also induce endothelial remodeling and dysfunction. Despite advances in knowledge, this intense and dangerous relationship between DM and hypertension needs to be better understood to ensure correct cardiorenal and vascular system protection.

Keywords: diabetes mellitus; arterial hypertension; renin-angiotensin-aldosterone system; sodium-glucose cotransporter-2; SGLT-2is, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; GLP-1RAs; cardiorenal protection.

1. Introdução

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) compõem os critérios para diagnóstico da síndrome metabólica, juntamente com a dislipidemia aterogênica e a obesidade visceral. Diversos mecanismos patogênicos são compartilhados pela HAS e pelo DM2, como maior estímulo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), estresse oxidativo, inflamação e sistema imune, os quais são primaria-

mente relacionados à obesidade, principalmente visceral, e à resistência insulínica (RI)¹. De forma peculiar, o tecido adiposo abriga diferentes células do sistema imune (macrófagos, células dendríticas, células B, linfócitos T, mastócitos e neutrófilos). O acúmulo dessas células na gordura perivascular, rins, coração e cérebro desencadeia uma resposta inflamatória crônica, que prejudica localmente as funções reguladoras da pressão arterial e contribui para a HAS².

Autor de correspondência. E-mail: marcia.queiroz@uni9.pro.br.

HAS e DM influenciam-se mutuamente e são potentes fatores de risco para eventos cardiovasculares e aumento da morbimortalidade³. A presença de HAS em pessoas com DM2 aumenta em 57% o risco de doença cardiovascular (DCV) e em 72% as mortes por todas as causas, mesmo após ajuste de variáveis demográficas e clínicas^{4,5}. Neste sentido, este artigo busca revisar os principais mecanismos fisiopatológicos comuns à HAS, ao DM2 e à obesidade; bem como, entender as possíveis interações terapêuticas do tratamento da HAS e do DM2.

1.1. Fisiologia da pressão arterial

A pressão arterial (PA) é controlada pela relação volume circulatório e resistência periférica (Figura 1). O volume do fluido corporal e a força de contração cardíaca regulam o volume circulatório. O fluido corporal é influenciado pela relação sódio não excretado/sódio excretado, refletindo a sensibilidade ao sal e a ingestão de sódio, enquanto a força de contração cardíaca está sob controle do sistema nervoso simpático (SNS) e sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Assim, segundo o conceito de Guyton, em indivíduos sensíveis ao sal haveria prejuízo da excreção renal de sódio em resposta ao aumento da ingestão de sal, induzindo à HAS por maior retenção de sódio e consequente aumento no débito cardíaco, comparados àqueles com sensibilidade “normal” ao sal⁶. O outro componente de controle da PA, a resistência vascular periférica, sofre regulação pelo tônus vascular, que é influenciado tanto pela remodelação vascular como por agentes vasoativos, SRAA e SNS⁷. O estreitamento dos pequenos vasos, devido à remo-

delação vascular e à disfunção endotelial, promove o aumento da resistência vascular e da PA. A disfunção endotelial, manifestada pelo aumento de espécies reativas de oxigênio e menor disponibilidade de óxido nítrico, resulta em menor relaxamento endotélio-dependente em resposta à acetilcolina⁸. Assim, a disfunção endotelial e remodelação vascular precedem o aumento da PA e iniciam um ciclo vicioso, no qual a disfunção avançada do endotélio também induz o remodelamento e a resistência vascular⁷.

1.2. Papel da obesidade e adiposidade visceral na hipertensão arterial

A obesidade, principalmente com acúmulo de tecido adiposo visceral, desencadeia processos relacionados à inflamação de baixo grau e estresse oxidativo, os quais estimulam a produção de angiotensinogênio e angiotensina II (AngII), com efeitos locais e sistêmicos na PA e consequente ativação do SRAA (Figura 2). A ligação da AngII ao receptor 1 (ATR1), em tecidos não adrenais, exerce ações deletérias por aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e diminuir a sinalização metabólica da insulina, a resposta proliferativa e inflamatória vascular, causando disfunção endotelial, RI e HAS. A aldosterona, estimulada pela AngII, fator de necrose tumoral alfa, ácidos graxos não esterificados, adiposina, entre outros mediadores liberados pelo tecido adiposo, contribui para progressão e perpetuação da HAS, por promover a não excreção de sódio e expansão de volume, por alterar o estado redox e pela sinali-

Figura 1 - Mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na hipertensão arterial essencial. Legenda: SNS, isto é, sistema nervoso simpático; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

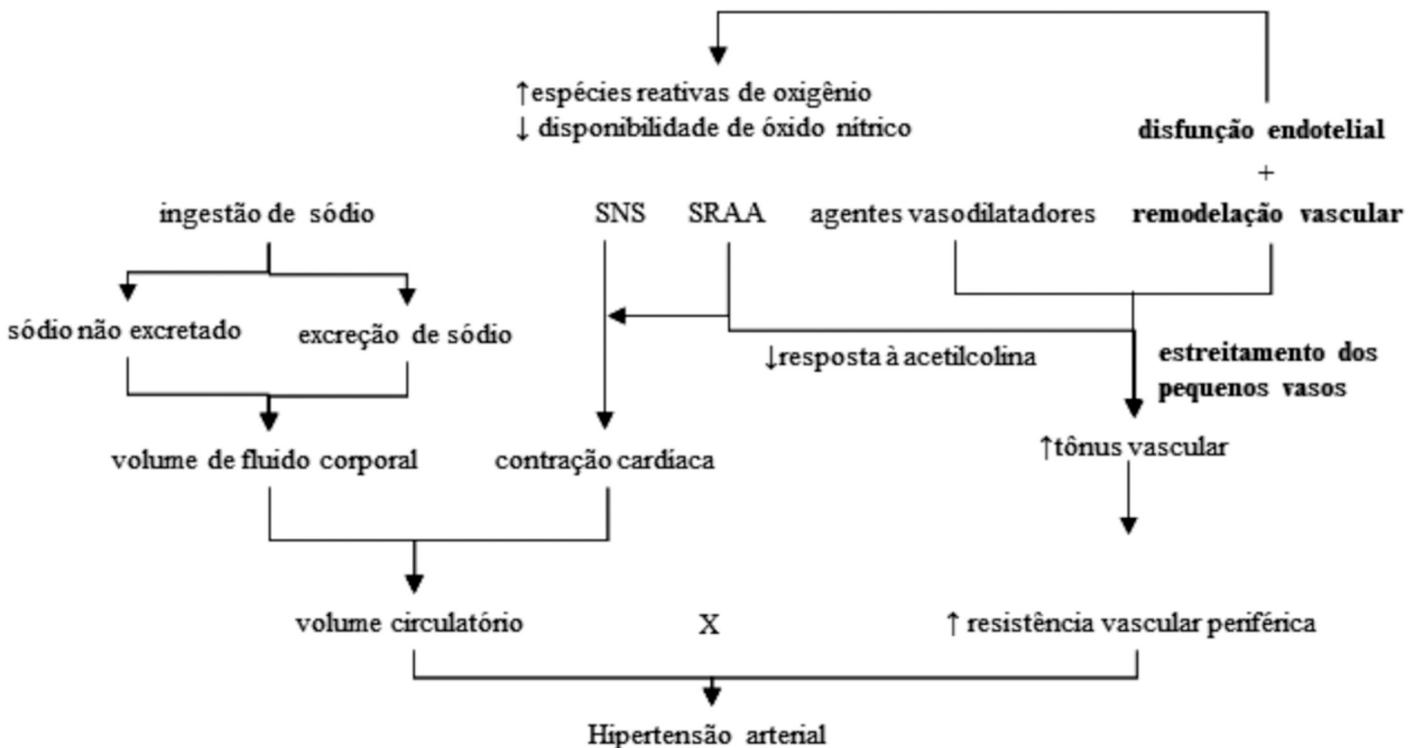
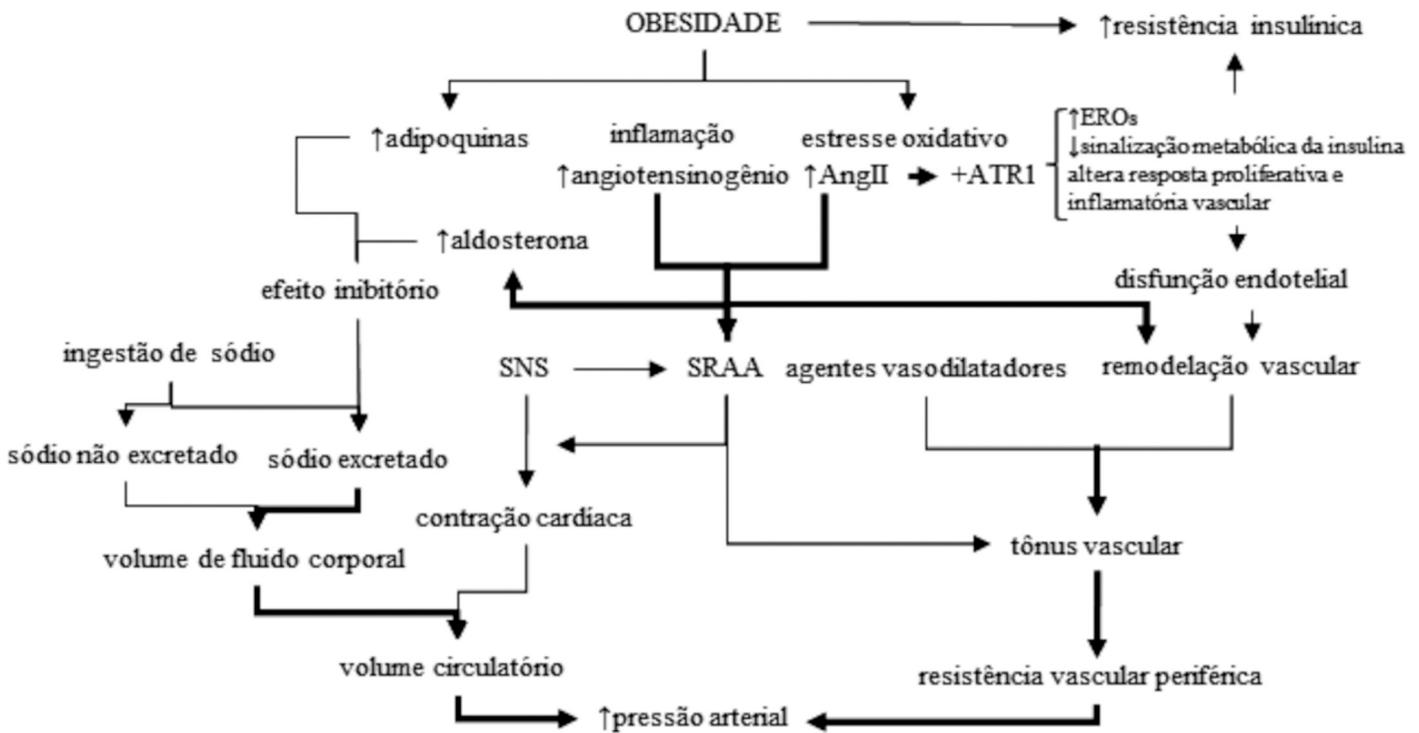


Figura 2 - Papel da obesidade e adiposidade visceral na hipertensão arterial. Legenda: AngII, isto é, angiotensina II; ATR1, receptor 1 de angiotensina; EROS, espécies reativas de oxigênio; SNS, sistema nervoso simpático; SRAA, sistema renina angiotensina aldosterona; linha mais espessa, ou seja, efeito mais intenso.



zação e relaxamento vascular endotelial culminando com aumento da PA⁹⁻¹¹.

1.3. Papel da resistência à insulina

Durante a história natural do DM2, as células beta pancreáticas sofrem hipertrofia, com maior secreção de insulina para responderem adequadamente à demanda. Com progressão da RI, a capacidade secretória torna-se insuficiente para manter a euglicemia. O período entre o prejuízo da tolerância à glicose e o início do DM2 propriamente dito caracteriza-se por hiperglicemia, hiperinsulinemia com RI¹². O aumento da concentração sérica de glicose gera incremento da osmolaridade plasmática, que promove a saída de água das células para recompor o volume intravascular e o aumento do volume circulatório (Figura 3). Também há regulação positiva no número de co-transportadores de glicose dependentes de sódio 2 (SGLT2, do inglês *sodium-dependent glucose cotransporters 2*) para reabsorver o excesso de glicose disponível no filtrado glomerular, contribuindo para maior reabsorção de sódio. Por sua vez, a hiperinsulinemia: 1) acelera a reabsorção de sódio, aumentando a hiperosmolaridade sérica; 2) ativa o SNS que, via pro-opiomelanocortina, estimula a secreção de renina com aumento do débito cardíaco e da resistência vascular periférica; 3) promove depósito de gordura e fatores secretados pelo tecido adiposo, que ativam o SRAA; 4) estimula a secreção de amilina, co-secretada com a insulina, que inibe a incorporação de glicogênio pelo tecido muscular e aumenta a concentração de renina ativa, via estímulo do SRAA^{10,13-15}.

Em condições fisiológicas, a insulina estimula a liberação de óxido nítrico, levando à vasodilatação induzida por acetilcolina e, também, propiciando a remodelação vascular por ativar a proliferação celular. No entanto, diante da RI e hiperinsulinemia, há prejuízo da vasodilatação endotélio dependente e estímulo intenso da remodelação vascular. Dessa forma, hiperglicemia somada à hiperinsulinemia, inflamação e estresse oxidativo, na presença de dislipidemia, intensificam a remodelação vascular com aumento da rigidez arterial e da resistência vascular periférica, afetando os sistemas reguladores da PA^{7,16,17}.

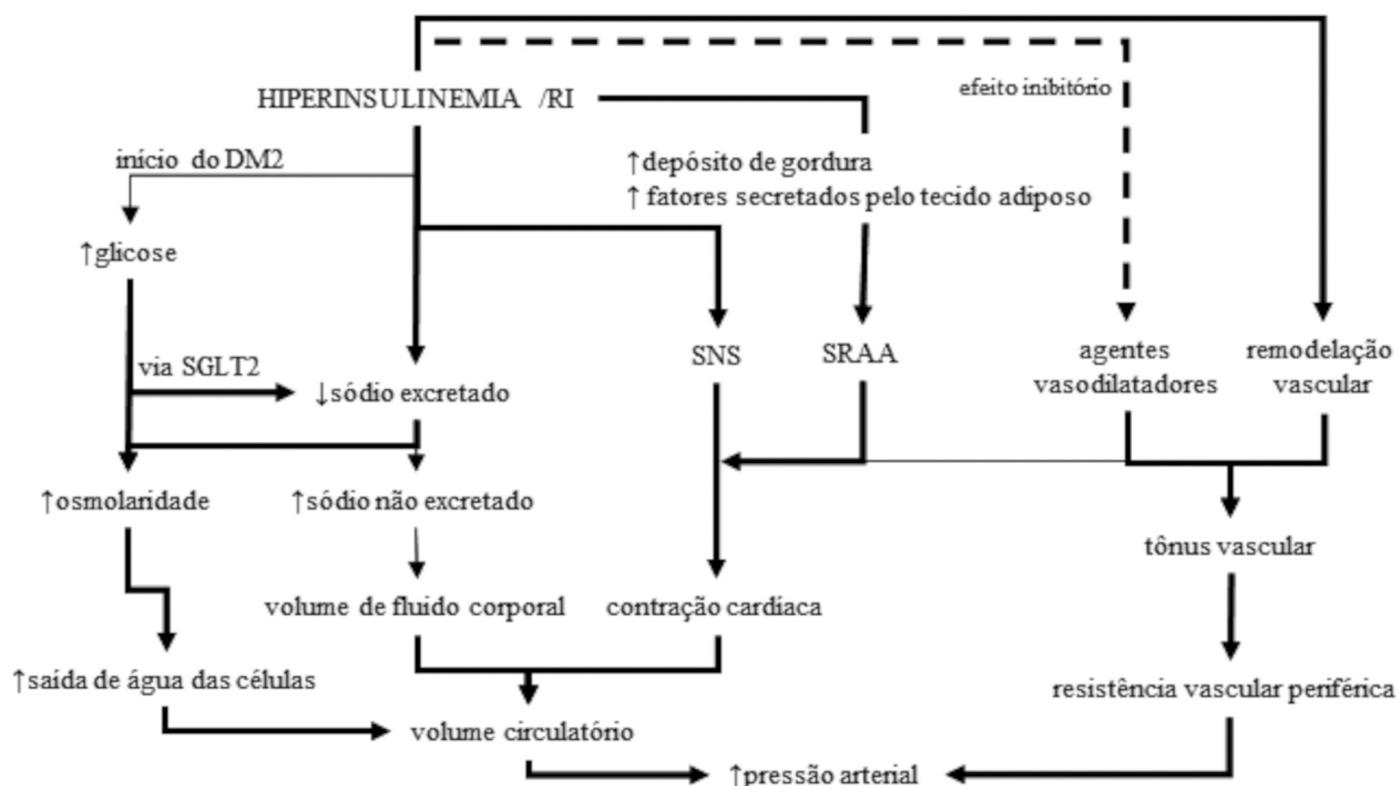
1.4. Ação da hipertensão arterial no diabetes

A menor vasodilatação causada pela disfunção do endotélio vascular dificulta a distribuição de insulina e glicose aos tecidos periféricos, diminuindo a captação de glicose estimulada pela insulina. A HAS leva ao aumento de marcadores inflamatórios ligados à via de sinalização da insulina e à função de células beta, contribuindo para o desenvolvimento do DM^{18,19}.

2. Interação RI e HAS na lesão de órgãos alvos

As alterações hemodinâmicas e metabólicas da insulina, via fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), contribuem para hipertrofia ventricular exagerada em reposta à HAS com padrão misto, causada por elevação tanto da pré-carga como da pós-carga. Além disso, há prejuízo da vasodilatação, resultando na diminuição do fluxo sanguíneo periférico.

Figura 3 - Papel da hiperinsulinemia e resistência à insulina na hipertensão arterial. Legenda: RI, resistência insulínica; DM2, diabetes mellitus tipo 2; SGLT2, co-transportador sódio-glicose 2; SNS, sistema nervoso simpático; SRAA, sistema renina angiotensina aldosterona; linha mais espessa, efeito mais intenso.



A infiltração de células mononucleares no miocárdio e sistema de condução gera ambiente propício às arritmias e à morte súbita²⁰. A insulina promove a captação de glicose e ácidos graxos nos cardiomiócitos, mas inibe o uso do ácido graxo para produção de energia. Essa inibição é exacerbada na hiperinsulinemia decorrente da RI, aumentando o depósito de ácidos graxos em cardiomiócitos^{10,21-23}.

Na artéria carótida comum a associação HAS e RI induz maior espessamento da íntima média, produção de plaquetas e rigidez arterial em comparação com indivíduos hipertensos sem RI. O desequilíbrio na vasodilatação endotélio-dependente desencadeado pela RI também contribui para a disfunção endotelial. Assim, a HAS e RI levam à redução significativa da velocidade de fluxo e do fluxo diastólico relativo na artéria carótida^{24,25}.

O impacto da HAS nos rins é evidenciado pelo aumento da pressão capilar glomerular, proteinúria e disfunção endotelial, levando à lesão do nefron. Como discutido anteriormente, a RI ativa o SRAA e o SNS, com reabsorção de sódio e retenção de líquido, contribuindo para a HAS. A RI também estimula a proliferação das células endoteliais e o depósito de lipídio na matriz glomerular e medula renal, com aumento do volume e da pressão intrarrenal, levando ao prolapso do parênquima e à obstrução do fluxo de saída, com redução do fluxo e consequente maior reabsorção de sódio na alça de Henle e prejuízo na pressão de natriurese. Mudanças na estrutura e na função renal geram prejuízo no aumento compensatório da resistência vascular re-

nal, maior fluxo plasmático renal, hiperfiltração glomerular e estímulo do SRAA. Apesar da expansão de volume, a HAS na vigência de RI contribui na reabsorção tubular, mantendo balanço positivo de sódio. A manutenção da resposta compensatória piora o estresse de parede glomerular, induzindo à perda progressiva de néfrons, à glomerulosclerose e à insuficiência renal^{26,27}.

A hiperglicemia afeta diretamente a microvasculatura e a macrovasculatura, por causar mudanças fenotípicas das células da musculatura lisa vascular para células ativadas ou espumosas, com aumento da resposta inflamatória, ativação de células B e alterações epigenéticas, que persistem mesmo após o retorno à normoglicemia²⁸⁻³⁰. A neovascularização dos *vasa vasorum* precede a disfunção endotelial e aumenta a inflamação da placa em pessoas com diabetes, as quais também vão ter maior volume de ateroma, de carga de placa aterosclerótica e prejuízo da remodelação positiva compensatória das artérias. O aumento da rigidez das grandes artérias acentua as ondas de pulso, causando danos microvasculares^{28,31}.

Segundo Climie e colaboradores, as alterações microvasculares e o aumento do risco de eventos cardiovasculares têm padrão bidirecional, o que contribui para manter um ciclo ação-reação adverso entre DM2 e HAS³². Estudos dirigidos para avaliar essa interação mostram que complicações microvasculares, principalmente retinopatia ou nefropatia, são independentemente associadas ao aumento de desfechos cardiovasculares ateroscleróticos. Provavelmente, a disfunção endotelial, a inflamação

de baixo grau e as alterações na complacência vascular sejam mecanismos compartilhados na patogênese da doença micro e macrovascular do DM2 e da HAS³³⁻³⁵.

3. Tratamento da HAS e do DM2

3.1. Tratamento da HAS em Indivíduos com DM2

Como tratamento hipotensor inicial, os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (iECAs), os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), os bloqueadores de canais de cálcio (BCCs), os diuréticos tipo tiazídico e os beta-bloqueadores são opções aceitáveis para pacientes com DM. A escolha da terapia hipotensora depende de fatores como comorbidades, taxa de filtração glomerular, efeitos colaterais e etnia.

O uso de iECAs e BRAs reduziu, de forma consistente e significativa, a incidência de DM2 em pessoas com HAS ou insuficiência cardíaca (IC), possivelmente por melhorarem a secreção e a sensibilidade à insulina. Além disso, iECA ou BRA são medicações de primeira escolha para pacientes com HAS, DM e doença arterial coronariana (DAC), por diminuírem eventos cardiovasculares e, na presença de DM e albuminúria, por reduzirem o risco de progressão da doença renal^{36,37}.

Os BCCs são mais indicados para idosos com DM2 e hipertensão sistólica isolada. As primeiras gerações dessa classe foram associadas a ações cardiometabólicas negativas, por aumentar triglicérides, diminuir a lipoproteína de alta densidade colesterol (HDLc), mascarar sintomas de hipoglicemia e prejudicar a sensibilidade à insulina, gerando maior risco de desenvolver diabetes em indivíduos com sobrepeso/obesidade. No entanto, a terceira geração de BCCs (carvedilol, nebivolol e labetalol) tem propriedades vasodilatadoras adicionais e menor efeito metabólico, principalmente o carvedilol, que não alterou o controle glicêmico e melhorou a sensibilidade à insulina³⁸.

A finerenona, antagonista do receptor mineralocorticóide não esteróide, tem atividade mais seletiva que o eplerenone e não altera, de maneira significativa, o potássio sérico. Como sua ação é via bloqueio da ligação da aldosterona ao receptor mineralocorticóide, contribui para reduzir os processos de remodelação, fibrose e inflamação no coração, rins e vasculatura periférica. A análise em conjunto de dois grandes estudos com finerenona mostrou redução dos resultados compostos renais em 23% e os cardíacos em 14%; além disso, a PA sistólica média diminuiu 3,7 mmHg em quatro meses, e os efeitos foram independentes da PA sistólica basal³⁹.

3.2. Tratamento do DM2 em indivíduos com HAS

Ensaio clínico randomizado direcionado na prevenção de DCV em DM2, empregando as medicações tradicionais e insulina, mostraram que o benefício potencial do controle glicêmico intensivo na DCV foi modesto e contrabalançado pelo aumento do risco de hipoglicemia e morte, especialmente em indivíduos mais velhos⁴⁰. Dentre as medicações tradicionais, o tratamento com metformina foi associado à melhora nos biomarcadores endoteliais e à menores concentrações de proteína C reativa de alta sensibilidade, com benefício cardiovascular⁴¹.

Alguns novos agentes anti-hiperglicemiantes têm mostrado efeitos pleiotrópicos, independentes da perda de peso, com propriedades cardio e nefroprotetoras e redutoras da pressão arterial. Os agonistas do receptor peptídico semelhante ao glucagon-1 (GLP-1 ARs) agem promovendo a liberação de insulina e redução do glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e a absorção de glicose pelo intestino. Em estudos de metanálise, os GLP-1 ARs diminuíram eventos cardiovasculares adversos maiores de três pontos (10%-12%), mortalidade cardiovascular (12%-13%), mortalidade por todas as causas (12%), infarto agudo do miocárdio (IAM) (6%-9%) e acidente vascular cerebral (AVC) (13%-14%). Não houve diferença sobre as internações por insuficiência cardíaca congestiva (IC)⁴²⁻⁴⁴.

Os inibidores de co-transportadores sódio-glicose 2 (iSGLT-2) têm localização semelhante ao trocador sódio-hidrogênio-3 (NHE-3) no rim; enquanto no coração e vasos sanguíneos modulam a função do NHE-1, promovendo a contração cardíaca, menor estresse oxidativo e efeito vasodilatador⁴⁵. Os iSGLT-2 bloqueiam a reabsorção de glicose e sódio no túbulo renal proximal, levando à glicosúria e à natriurese, com consequente aumento da diurese osmótica, depleção do volume plasmático e redução da PA. Também, influenciam mecanismos relacionados à patogênese da hipertensão, com impacto positivo sobre a rigidez arterial, disfunção endotelial e estresse oxidativo⁴⁶. Estudos de metanálise de desfechos cardiovasculares com iSGLT-2 apontam para menor incidência de eventos adversos cardiovasculares maiores (11%), mortalidade cardiovascular ou IC (23%), mortalidade por todas as causas (15%), IAM (11%) e mortalidade cardiovascular (16%), mas sem efeito no acidente vascular cerebral⁴⁵⁻⁴⁷. Entre os participantes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) estabelecida, os eventos cardiovasculares adversos maiores de três pontos, IAM e mortalidade cardiovascular foram menores, diferente da IC, que diminuiu independentemente do quadro inicial de DCVA ou insuficiência cardíaca. Os resultados dos estudos observacionais de vida real, em sua maioria, foram semelhantes em relação à redução de IC e mortalidade cardiovascular e indicaram menor risco de IAM⁴⁸⁻⁵⁴.

O papel nefroprotetor dos iSGLT2 tem sido descrito com um efeito de classe, por feedback tubuloglomerular; ou seja, os iSGLT2 promovem um maior aporte de sódio ao longo do néfron que, ao ser detectado pelas células da mácula, estimula contração das arteríolas glomerulares aferentes, protegendo os glomérulos por reduzir a pressão intraglomerular^{54,55}. Tanto os ensaios clínicos randomizados como os estudos observacionais de 'vida real', envolvendo pacientes com diabetes tipo 2, descrevem retardo no declínio da taxa de filtração glomerular, menor aparecimento de microalbuminúria, bem como atraso, ou mesmo reversão de progressão da proteinúria, com o uso de iSGLT2⁵⁶.

4. Conclusão

Indivíduos com diabetes e hipertensão pertencem ao grupo de muito alto risco cardiovascular. Essas duas doenças estão envolvidas no processo de disfunção endotelial e remodelação vascular, que culmina em maior resistência vascular e contribui

para um ciclo vicioso com aumento da PA. Estudos randomizados e observacionais de vida real têm demonstrado benefícios adicionais das novas terapias, com potencial ação em mecanismos moleculares e celulares, como finerenona, GLP-1ARs e iSGLT2. No entanto, outras alterações subjacentes desencadeadas pela própria hipertensão, obesidade visceral, hiperinsulinemia, resistência insulínica e diabetes induzem à remodelação e disfunção endotelial. Apesar dos avanços no conhecimento, essa relação intensa e perigosa entre DM e HAS precisa ser mais bem compreendida para assegurar a correta proteção.

Referências

1. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg*. 2008;207(6):928-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.022>
2. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *Journal of Experimental Medicine*. 2018;215(1):21-33. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20171773>
3. Fox CS. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med*. 2010;20(3):90-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2010.08.001>
4. Solini A, Penno G, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Arosio M, et al. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(1):143-9. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1380>
5. Chen G, McAlister FA, Walker RL, Hemmelgarn BR, Campbell NRC. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes. *Hypertension*. 2011;57(5):891-7. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446>
6. Kurtz TW, DiCarlo SE, Pravenec M, Morris RC. The American Heart Association Scientific Statement on salt sensitivity of blood pressure. *J Hypertens*. 2017;35(11):2214-25. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001458>
7. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertension Research*. 2018;41(6):389-93. doi: <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0034-4>
8. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function. *Circulation*. 2012;126(6):753-67. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>
9. Ha EE, Bauer RC. Emerging roles for adipose tissue in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(8):e137-e144. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311421>
10. Sinha S, Haque M. Insulin resistance is cheerfully hitched with hypertension. *Life*. 2022;12(4):564. doi: <https://doi.org/10.3390/life12040564>
11. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front Physiol*. 2020;10:1607. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>
12. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. β -cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):493-500. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1133>
13. Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity and metabolic syndrome. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2016;23(3):175-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0137-4>
14. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058-70. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>
15. Jia G, Sowers JR. Hypertension in diabetes: an update of basic mechanisms and clinical disease. *Hypertension*. 2021;78(5):1197-205. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981>
16. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(5):575-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
17. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *The Lancet*. 2012;380(9841):601-10. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60987-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60987-8)
18. Moreno B, de Faria AP, Ritter AMV, Yugar LBT, Ferreira-Melo SE, Amorim R, et al. Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018;20(5):910-7. doi: <https://doi.org/10.1111/jch.13293>
19. Meigs JB, O'Donnell CJ, Toftler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):530-7. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1041>
20. Buono F, Crispo S, Pagano G, Rengo G, Petitto M, Grieco F, et al. Determinants of left ventricular hypertrophy in patients with recent diagnosis of essential hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(1):166-73. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328365c87d>
21. Iliadis F, Kadoglou N, Didangelos T. Insulin and the heart. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:S86-91. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(11\)70019-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(11)70019-5)
22. Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(8):1754-9. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.241885>
23. Mangmool S, Denkaew T, Parichatikanond W, Kurose H. β -adrenergic receptor and insulin resistance in the heart. *Biomol Ther (Seoul)*. 2017;25(1):44-56. doi: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2016.128>
24. Ciccone M, Cortese F, Gesualdo M, Donvito I, Carbonara S, Pergola G. A glycemic threshold of 90 mg/dL promotes early signs of atherosclerosis in apparently healthy overweight/obese subjects. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. 2017;16(4):288-95. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530317666161205124955>
25. Watanabe S. Carotid hemodynamic alterations in hypertensive patients with insulin resistance. *Am J Hypertens*. 2002;15(10):851-6. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)02988-6](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)02988-6)
26. Kosmas CE, Silverio D, Tsomidou C, Salcedo MD, Montan PD, Guzman E. The impact of insulin resistance and chronic kidney disease on inflammation and cardiovascular disease. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2018;11:117955141879225. doi: <https://doi.org/10.1177/1179551418792257>
27. Satoh M. Endothelial dysfunction as an underlying pathophysiological condition of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*.

- 2012;16(4):518-21. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-012-0646-y>
28. Chaabane C, Coen M, Bochaton-Piallat ML. Smooth muscle cell phenotypic switch. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(5):374-9. doi: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000113>
 29. Chen Z, Natarajan R. Epigenetic modifications in metabolic memory: what are the memories, and can we erase them? *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2022;323(2):C570-82. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00436.2008>
 30. Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(6):327-45. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0135-6>
 31. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(4):255-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.051>
 32. Climie RE, van Sloten TT, Bruno RM, Taddei S, Empana JP, Stehouwer CDA, et al. Macrovasculature and microvasculature at the crossroads between type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension.* 2019;73(6):1138-49. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11769>
 33. Rosenson RS, Fioretto P, Dodson PM. Does microvascular disease predict macrovascular events in type 2 diabetes? *Atherosclerosis.* 2011;218(1):13-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.029>
 34. Kaze AD, Santhanam P, Erqou S, Bertoni AG, Ahima RS, Echouffo-Tcheugui JB. Microvascular disease and cardiovascular outcomes among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;176:108859. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108859>
 35. Costantino S, Ambrosini S, Paneni F. The epigenetic landscape in the cardiovascular complications of diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(5):505-11. doi: [10.1007/s40618-018-0956-3](https://doi.org/10.1007/s40618-018-0956-3)
 36. Arnold SV., Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(19):e779-e806. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000766>
 37. Banerjee D, Winocour P, Chowdhury TA, De P, Wahba M, Montero R, et al. Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update 2021. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02587-5>
 38. Fisker FY, Grimm D, Wehland M. Third-generation beta-adrenoceptor antagonists in the treatment of hypertension and heart failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;117(1):5-14. doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12396>
 39. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474-84. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
 40. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4169-d4169. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4169>
 41. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, van der Kolk J, Leher P, Bets D, et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2014;275(1):59-70. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12128>
 42. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):105-13. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30412-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30412-6)
 43. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019;139(17):2022-31. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>
 44. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(9):e722-e759. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000001040>
 45. Wichaiyo S, Saengklub N. Alterations of sodium-hydrogen exchanger 1 function in response to SGLT2 inhibitors: what is the evidence? *Heart Fail Rev.* 2022;27(6):1973-1990. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10220-2>
 46. Berra C, Manfrini R, Regazzoli D, Radaelli MG, Disoteco O, Sommesse C, et al. Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists. *Pharmacol Res.* 2020;160:105052. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105052>
 47. Cavender MA, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Wilding JP, Khunti K, et al. SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(22):2497-506. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.085>
 48. Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, et al. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(8):1983-7. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13299>
 49. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. *Circulation.* 2017;136(3):249-59. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>
 50. Dawwas GK, Smith SM, Park H. Cardiovascular outcomes of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(1):28-36. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13477>
 51. Kim YG, Han SJ, Kim DJ, Lee KW, Kim HJ. Association between sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and a reduced risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):91. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0737-5>
 52. Toulis KA, Willis BH, Marshall T, Kumarendran B, Gokhale K, Ghosh S, et al. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: a population-based, open-cohort study in the health improvement network database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1719-25. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3446>
 53. Paterno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, Everett BM, Glynn RJ, Liu J, et al. Cardiovascular outcomes associated with

- canagliflozin versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population based cohort study. *BMJ*. 2018;6:k119. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k119>
54. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027>
55. Cherney DZ, Kanbay M, Lovshin JA. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(Suppl1):i3-12. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz230>
56. Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal protection with sgl2 inhibitors: effects in acute and chronic kidney disease. *Curr Diab Rep*. 2022;22(1):39-52. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01442-z>



Hipertensão. Sociedade Brasileira de Hipertensão- ISSN: 1809-4260 – under a license Creative Commons - Version 4.0