

DIABETES MELLITUS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

Laura Coutinho Gonçalves¹
Letícia de Mariz Moura²
Marina Gabriela de Almeida Arantes³
Rayane Modesto Valadares Pereira⁴
Luiza Fernanda Machado de Vasconcelos⁵
Marina Gabriela de Almeida Arantes⁶

RESUMO: A intersecção entre Diabetes Mellitus (DM) e doenças cardiovasculares (DCV) é um campo de estudo vital na medicina, dada a prevalência crescente de ambas as condições e sua associação com morbidade e mortalidade significativas. O DM, caracterizado por disfunção metabólica, está intrinsecamente ligado ao desenvolvimento e progressão de DCVs, como doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. As manifestações clínicas podem variar de complicações macrovasculares a microvasculares, resultando em uma carga substancial para o paciente e o sistema de saúde. Estratégias de tratamento multifacetadas são necessárias para mitigar os riscos cardiovasculares associados ao DM, incluindo controle glicêmico rigoroso, manejo da pressão arterial e lipídios, além de intervenções comportamentais e farmacológicas. Objetivo: Realizar uma revisão sistemática de literatura para avaliar as relações entre Diabetes Mellitus e doenças cardiovasculares, analisando as manifestações clínicas, estratégias de tratamento e sua eficácia, com base em evidências científicas dos últimos 10 anos. Metodologia: Para conduzir esta revisão sistemática, seguimos o protocolo do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para garantir a transparência e a qualidade do processo. Inicialmente, realizamos buscas nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando os descritores "Diabetes Mellitus", "doenças cardiovasculares", "manifestações clínicas", "tratamento" e "estratégias". Esses termos foram selecionados para abranger aspectos-chave da relação entre diabetes e doenças cardiovasculares, com foco em estudos publicados nos últimos 10 anos. Os critérios de inclusão estipularam que os artigos deveriam abordar diretamente a associação entre diabetes e doenças cardiovasculares em humanos, estar disponíveis em inglês e ter sido publicados entre 2014 e a data da pesquisa. Por outro lado, foram excluídos estudos que não estavam diretamente relacionados ao tema, que não estavam disponíveis em inglês ou que foram publicados antes de 2014. Resultados: A revisão destacou a forte associação entre DM e DCV, com manifestações clínicas variadas, incluindo aterosclerose, nefropatia diabética e neuropatia autonômica. Estratégias de tratamento eficazes incluíram controle glicêmico intensivo, uso de estatinas e inibidores do SGLT₂, além de intervenções no estilo de vida. No entanto, desafios persistem na prevenção e manejo das complicações cardiovasculares do DM. Conclusão: A revisão reforça a importância da vigilância e intervenção precoce na intersecção entre DM e DCV, destacando a necessidade de abordagens multidisciplinares e personalizadas para otimizar os resultados clínicos e reduzir a carga global de doenças cardiovasculares em pacientes com DM.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Doenças cardiovasculares. Manifestações clínicas. Tratamento e estratégias.

¹Médico, Universidade de Itaúna- UIT.

²Médica UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO UNR.

³Médica, Centro universitário de Belo Horizonte- UNIBH.

⁴Médica, Universidade de Itauna - UIT.

⁵Acadêmica de Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais CMMG.

⁶Médica, Centro universitário de Belo Horizonte- UNIBH.

INTRODUÇÃO

A intersecção entre Diabetes Mellitus (DM) e doenças cardiovasculares (DCV) representa um campo de estudo crucial na medicina contemporânea, impulsionado pela prevalência crescente de ambas as condições e sua associação direta com morbidade e mortalidade significativas. Em primeiro plano, a associação entre DM e DCV é caracterizada por uma complexa interação fisiopatológica, amplamente documentada na literatura científica. O diabetes, uma condição metabólica crônica, demonstrou consistentemente aumentar o risco de desenvolvimento de várias formas de doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Esse aumento de risco está intimamente ligado a diversos fatores, como resistência à insulina, disfunção endotelial, inflamação sistêmica e alterações no perfil lipídico, que contribuem para a progressão das lesões ateroscleróticas e disfunção cardíaca.

Além disso, as manifestações clínicas dessa relação complexa merecem destaque. O diabetes pode desencadear uma variedade de complicações cardiovasculares, que vão desde lesões macrovasculares até alterações microvasculares, resultando em uma ampla gama de sintomas e sequelas clínicas. Entre essas manifestações, destacam-se a aterosclerose, caracterizada pelo acúmulo de placas de colesterol nas artérias, a nefropatia diabética, uma complicação comum que afeta os rins, e a neuropatia autonômica, que pode levar a distúrbios graves do ritmo cardíaco e da pressão arterial. Essas condições clínicas exacerbam os efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular, aumentando a morbidade e a mortalidade associadas ao diabetes. Assim, compreender em profundidade essas manifestações clínicas torna-se essencial para o manejo eficaz e a prevenção de complicações cardiovasculares em pacientes com DM.

A relação entre Diabetes Mellitus (DM) e doenças cardiovasculares (DCV) é amplamente reconhecida na prática clínica, exigindo abordagens terapêuticas abrangentes para mitigar os riscos cardiovasculares associados ao diabetes. Estratégias de tratamento multifacetadas são necessárias para enfrentar esse desafio, destacando-se a importância do controle glicêmico rigoroso, do manejo da pressão arterial e dos lipídios, além de intervenções comportamentais e farmacológicas.

Dentro deste contexto, intervenções farmacológicas têm recebido destaque crescente, com evidências emergentes sobre a eficácia de agentes como estatinas, inibidores

do SGLT2 e antagonistas do receptor de mineralocorticoides na redução do risco cardiovascular em pacientes com diabetes. Esses medicamentos não apenas ajudam a controlar os fatores de risco cardiovascular, mas também oferecem benefícios adicionais na melhoria do perfil lipídico e no controle da pressão arterial, contribuindo para uma abordagem holística no manejo do paciente com DM e DCV.

Contudo, apesar dos avanços no tratamento, persistem desafios e perspectivas futuras que merecem atenção. Desafios incluem a identificação de subgrupos de pacientes com maior risco cardiovascular e a implementação de estratégias personalizadas de tratamento. Além disso, novas terapias e abordagens estão sendo exploradas, visando melhorar os resultados clínicos e reduzir a carga global de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus. Portanto, uma compreensão abrangente desses aspectos é essencial para aprimorar a prática clínica e otimizar os resultados de saúde nessa população de pacientes vulneráveis.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é investigar a relação entre Diabetes Mellitus e Doenças Cardiovasculares, analisando detalhadamente as manifestações clínicas, estratégias de tratamento e sua eficácia, com base em evidências científicas recentes. Pretende-se examinar os principais estudos publicados nos últimos anos para compreender melhor a interação entre essas condições e identificar abordagens terapêuticas mais eficazes na redução do risco cardiovascular em pacientes com diabetes. Além disso, busca-se explorar possíveis lacunas no conhecimento atual e propor direções futuras para a pesquisa e prática clínica nessa área. Essa revisão visa contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes, assim como para o aprimoramento das estratégias de prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus.

METODOLOGIA

A metodologia seguiu o protocolo do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para garantir a transparência e qualidade do processo de revisão. As bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science foram consultadas

para identificar estudos relevantes sobre a relação entre Diabetes Mellitus e doenças cardiovasculares. Os descritores utilizados incluíram "Diabetes Mellitus", "doenças cardiovasculares", "manifestações clínicas", "tratamento" e "estratégias". Os critérios de inclusão foram aplicados de forma rigorosa para selecionar os estudos mais pertinentes. Foram considerados elegíveis os estudos que abordavam diretamente a relação entre Diabetes Mellitus e doenças cardiovasculares, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas, publicados nos últimos 10 anos e disponíveis em inglês. Além disso, foram considerados estudos que forneciam informações sobre manifestações clínicas, estratégias de tratamento e eficácia das intervenções.

Por outro lado, os critérios de exclusão foram aplicados para filtrar estudos que não atendiam aos objetivos da revisão. Foram excluídos estudos que não estavam diretamente relacionados ao tema, como estudos sobre outras condições médicas não relacionadas ao diabetes ou às doenças cardiovasculares. Também foram excluídos estudos em idiomas diferentes do inglês, bem como estudos publicados antes do ano de 2014. Esses critérios foram aplicados de forma independente por dois revisores, com qualquer divergência resolvida por consenso ou por um terceiro revisor, quando necessário.

RESULTADOS

Foram selecionados 15 artigos. A relação entre Diabetes Mellitus e Doenças Cardiovasculares é um campo de estudo amplamente explorado na medicina contemporânea. Nessa intersecção, diversas investigações têm evidenciado uma associação direta entre o diabetes e o aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCVs). Estudos epidemiológicos têm consistentemente demonstrado que pacientes com diabetes apresentam uma probabilidade significativamente maior de desenvolver complicações cardiovasculares, como doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, em comparação com indivíduos sem diabetes. Essa associação não se limita apenas à presença de fatores de risco comuns, como hipertensão arterial e dislipidemia, mas também está relacionada a mecanismos fisiopatológicos específicos do diabetes, como a resistência à insulina, a inflamação crônica de baixo grau e a disfunção endotelial.

Além disso, as manifestações clínicas das DCVs em pacientes com diabetes são multifacetadas e frequentemente apresentam características distintas. A aterosclerose, por exemplo, é uma complicação comum que se desenvolve de maneira acelerada em pacientes com diabetes, levando ao estreitamento e obstrução das artérias coronárias e periféricas. Outra manifestação frequente é a nefropatia diabética, uma complicação microvascular que pode levar à insuficiência renal e requer cuidados clínicos específicos. A neuropatia autonômica é outra condição prevalente, caracterizada pela disfunção do sistema nervoso autônomo que afeta o controle dos sistemas cardiovascular, gastrointestinal e geniturinário. Essas manifestações clínicas não apenas aumentam a morbidade e a mortalidade dos pacientes com diabetes, mas também exigem uma abordagem terapêutica multidisciplinar e personalizada para prevenir complicações e melhorar os resultados clínicos.

Estratégias de tratamento multifacetadas são essenciais para enfrentar os desafios cardiovasculares associados ao Diabetes Mellitus. Uma abordagem integrada que envolva controle glicêmico rigoroso, manejo da pressão arterial e dos lipídios, além de intervenções comportamentais e farmacológicas, é crucial para reduzir o risco cardiovascular nessa população de pacientes. O controle glicêmico adequado desempenha um papel fundamental na prevenção de complicações cardiovasculares, pois a hiperglicemia crônica está diretamente associada ao desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares. Além disso, o manejo agressivo da pressão arterial, por meio de medicamentos anti-hipertensivos e medidas não farmacológicas, como dieta e exercícios físicos, é fundamental para prevenir eventos cardiovasculares adversos em pacientes com diabetes. Da mesma forma, o controle dos níveis de lipídios, especialmente o LDL-colesterol, é essencial para reduzir o risco de aterosclerose e eventos cardiovasculares graves.

No âmbito das intervenções farmacológicas, diversas classes de medicamentos têm se mostrado eficazes na redução do risco cardiovascular em pacientes com Diabetes Mellitus. As estatinas, por exemplo, são amplamente utilizadas para diminuir os níveis de colesterol LDL e reduzir o risco de eventos cardiovasculares graves. Além disso, os inibidores do SGLT₂, originalmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes, demonstraram benefícios adicionais na redução do risco de insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares em pacientes com ou sem diabetes. Outra classe de medicamentos em

destaque são os antagonistas do receptor de mineralocorticoides, que têm sido associados a uma redução do risco de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes e insuficiência cardíaca. Essas estratégias farmacológicas, combinadas com outras abordagens terapêuticas, oferecem uma oportunidade significativa de melhorar os resultados cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus.

A necessidade de uma abordagem personalizada no tratamento das doenças cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus é amplamente reconhecida na prática clínica. Cada paciente apresenta uma combinação única de fatores de risco, comorbidades e características individuais que influenciam sua resposta ao tratamento e seu risco cardiovascular. Portanto, é fundamental considerar esses aspectos ao desenvolver planos terapêuticos, visando otimizar os resultados clínicos e reduzir o risco de eventos cardiovasculares. Isso pode incluir a avaliação do perfil de risco cardiovascular de cada paciente, levando em conta fatores como idade, sexo, história familiar, presença de comorbidades como hipertensão arterial e dislipidemia, além do controle glicêmico e o uso de medicamentos específicos para o diabetes.

Além disso, uma abordagem personalizada também pode envolver a adaptação do tratamento com base na resposta individual do paciente e na tolerabilidade aos medicamentos. Por exemplo, alguns pacientes podem apresentar efeitos colaterais adversos a determinadas classes de medicamentos, o que pode exigir a substituição por alternativas terapêuticas. Da mesma forma, pacientes com diabetes e insuficiência cardíaca podem se beneficiar de estratégias terapêuticas específicas, como o uso de inibidores do SGLT₂, que demonstraram benefícios adicionais na redução do risco cardiovascular nessa população. Portanto, uma abordagem personalizada no tratamento das doenças cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus é essencial para garantir a eficácia do tratamento e melhorar os resultados clínicos a longo prazo.

No âmbito da prevenção de complicações cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus, estratégias abrangentes são fundamentais para minimizar o risco de eventos adversos. Isso inclui não apenas o controle glicêmico rigoroso, mas também a adoção de medidas preventivas adicionais, como a cessação do tabagismo, a adoção de uma dieta saudável e a prática regular de atividade física. A cessação do tabagismo é particularmente importante, pois o tabagismo é um dos principais fatores de risco para o

desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A promoção de uma dieta saudável, rica em frutas, vegetais, grãos integrais e gorduras saudáveis, pode ajudar a controlar os níveis de glicose no sangue, reduzir o risco de obesidade e melhorar a saúde cardiovascular. Da mesma forma, a prática regular de atividade física é essencial para manter um peso saudável, reduzir a pressão arterial e os níveis de colesterol, e melhorar a saúde do coração e dos vasos sanguíneos.

Além disso, o monitoramento regular e o gerenciamento adequado das doenças cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus são cruciais para prevenir complicações e melhorar os resultados clínicos. Isso inclui exames de acompanhamento regulares, como avaliação da pressão arterial, perfil lipídico e função renal, para detectar precocemente quaisquer alterações que possam indicar um aumento do risco cardiovascular. O gerenciamento adequado das doenças cardiovasculares também envolve o uso adequado de medicamentos para controlar a pressão arterial, os lipídios e outros fatores de risco cardiovascular, bem como a implementação de mudanças no estilo de vida, como dieta, exercício físico e controle do estresse. Ao monitorar de perto a saúde cardiovascular e tomar medidas proativas para gerenciar os fatores de risco, é possível reduzir significativamente o risco de complicações cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus.

Os avanços tecnológicos desempenham um papel significativo no diagnóstico e tratamento das doenças cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus. Novas tecnologias, como dispositivos de monitoramento contínuo da glicose, permitem uma avaliação mais precisa e contínua dos níveis de glicose no sangue, ajudando os pacientes a ajustar sua medicação e seu estilo de vida de acordo com suas necessidades individuais. Além disso, terapias de controle glicêmico mais precisas, como a administração de insulina por meio de bombas de insulina ou o uso de sistemas de monitoramento contínuo da glicose associados a sistemas de administração de insulina

A identificação dos desafios atuais e futuros no manejo das doenças cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus é crucial para direcionar futuras pesquisas e práticas clínicas. Um dos desafios é a identificação de novos alvos terapêuticos que possam proporcionar benefícios adicionais na redução do risco cardiovascular nessa população. Isso inclui investigações sobre novos medicamentos ou intervenções que possam abordar especificamente os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à interação entre diabetes e

doenças cardiovasculares, visando melhorar os resultados clínicos e reduzir a morbidade e a mortalidade associadas a essas condições.

Além disso, o desenvolvimento de estratégias preventivas mais eficazes também representa um desafio importante no manejo das doenças cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus. Isso inclui a identificação de intervenções comportamentais e farmacológicas que possam ser implementadas precocemente na trajetória da doença para prevenir o desenvolvimento ou a progressão de complicações cardiovasculares. Além disso, a promoção de hábitos de vida saudáveis e o aumento da conscientização sobre a importância do controle glicêmico e do manejo adequado dos fatores de risco cardiovascular são aspectos fundamentais na abordagem preventiva. Portanto, abordar esses desafios futuros de maneira abrangente e colaborativa é essencial para melhorar os resultados cardiovasculares e a qualidade de vida dos pacientes com Diabetes Mellitus.

CONCLUSÃO

A relação entre Diabetes Mellitus (DM) e Doenças Cardiovasculares (DCVs) foi objeto de extensa investigação, revelando uma interação complexa e multifacetada entre essas condições. Estudos epidemiológicos evidenciaram consistentemente um aumento do risco cardiovascular em pacientes com diabetes, destacando a importância de estratégias de tratamento multifacetadas para mitigar esse risco. A abordagem terapêutica, incluindo controle glicêmico, manejo da pressão arterial e dos lipídios, e intervenções farmacológicas, tem sido fundamental na redução das complicações cardiovasculares associadas ao diabetes.

Além disso, a personalização do tratamento de acordo com as características individuais do paciente e a implementação de estratégias preventivas eficazes emergiram como aspectos cruciais na gestão das DCVs em pacientes com DM. Avanços tecnológicos, como dispositivos de monitoramento contínuo da glicose, têm desempenhado um papel crescente na melhoria do manejo dessas condições. Contudo, apesar dos progressos, desafios persistentes, como a identificação de novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de estratégias preventivas mais eficazes, continuam a demandar atenção e pesquisa contínua.

Em suma, a compreensão aprofundada da relação entre diabetes e doenças cardiovasculares e a implementação de abordagens terapêuticas e preventivas adequadas são essenciais para reduzir a morbidade e a mortalidade nessa população de pacientes. O avanço

do conhecimento científico e a colaboração multidisciplinar são cruciais para enfrentar os desafios contínuos e melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com DM e DCVs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHAN KE, Ong EYH, Chung CH, Ong CEY, Koh B, Tan DJH, Lim WH, Yong JN, Xiao J, Wong ZY, Syn N, Kaewdech A, Teng M, Wang JW, Chew N, Young DY, Know A, Siddiqui MS, Huang DQ, Tamaki N, Wong VW, Mantzoros CS, Sanyal A, Noureddin M, Ng CH, Muthiah M. Longitudinal Outcomes Associated With Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Meta-analysis of 129 Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Mar;22(3):488-498.e14. doi: 10.1016/j.cgh.2023.09.018.
2. WATANABE A, So M, Mitaka H, Ishisaka Y, Takagi H, Inokuchi R, Iwagami M, Kuno T. Clinical Features and Mortality of COVID-19-Associated Mucormycosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mycopathologia*. 2022 Jun;187(2-3):271-289. doi: 10.1007/s11046-022-00627-8.
3. KARAGIANNIS T, Tsapas A, Bekiari E, Toulis KA, Nauck MA. A Methodological Framework for Meta-analysis and Clinical Interpretation of Subgroup Data: The Case of Major Adverse Cardiovascular Events With GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024 Feb 1;47(2):184-192. doi: 10.2337/dc23-0925.
4. GIRI M, Puri A, Wang T, Guo S. Comparison of clinical manifestations, pre-existing comorbidities, complications and treatment modalities in severe and non-severe COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis. *Sci Prog*. 2021 Jan-Mar;104(1):368504211000906. doi: 10.1177/00368504211000906.
5. SHOU Y, Li X, Fang Q, Xie A, Zhang Y, Fu X, Wang M, Gong W, Zhang X, Yang D. Progress in the treatment of diabetic cardiomyopathy, a systematic review. *Pharmacol Res Perspect*. 2024 Apr;12(2):e1177. doi: 10.1002/prp2.1177.
6. ZHUO X, Zhang C, Feng J, Ouyang S, Niu P, Dai Z. In-hospital, short-term and long-term adverse clinical outcomes observed in patients with type 2 diabetes mellitus vs non-diabetes mellitus following percutaneous coronary intervention: A meta-analysis including 139,774 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(8):e14669. doi: 10.1097/MD.0000000000014669.
7. DERAVID N, Fathi M, Vakili K, Yaghoobpoor S, Pirzadeh M, Mokhtari M, Fazl T, Ahsan E, Ghaffari S. SARS-CoV-2 infection in patients with diabetes mellitus and hypertension: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med*. 2020 Sep 30;21(3):385-397. doi: 10.31083/j.rcm.2020.03.78.
8. SLAGBOOM TNA, van Bunderen CC, De Vries R, Bisschop PH, Drent ML. Prevalence of clinical signs, symptoms and comorbidities at diagnosis of acromegaly: a

systematic review in accordance with PRISMA guidelines. *Pituitary*. 2023 Aug;26(4):319-332. doi: 10.1007/s11102-023-01322-7.

9. de Vries FM, Kolthof J, Postma MJ, Denig P, Hak E. Efficacy of standard and intensive statin treatment for the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetes patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Nov 5;9(11):e111247. doi: 10.1371/journal.pone.0111247.

10. ZHANG X, Liu W, Wu S, Jin J, Li W, Wang N. Calcium dobesilate for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Sci China Life Sci*. 2015 Jan;58(1):101-7. doi: 10.1007/s11427-014-4792-1.

11. LOZA E, Lajas C, Andreu JL, Balsa A, González-Álvaro I, Illera O, Jover JÁ, Mateo I, Orte J, Rivera J, Rodríguez Heredia JM, Romero F, Martínez-López JA, Ortiz AM, Toledano E, Villaverde V, Carmona L, Castañeda S. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015 Mar;35(3):445-58. doi: 10.1007/s00296-014-3196-7.

12. BUNDHUN PK, Janoo G, Huang F. Adverse drug events observed in patients with type 2 diabetes mellitus treated with 100 mg versus 300 mg canagliflozin: a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017 Apr 16;18(1):19. doi: 10.1186/s40360-017-0126-9.

13. Ho JS, Tambyah PA, Ho AF, Chan MY, Sia CH. Effect of coronavirus infection on the human heart: A scoping review. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Jul;27(11):1136-1148. doi: 10.1177/2047487320925965.

14. FRIEDMAN JI, Tang CY, de Haas HJ, Changchien L, Goliash G, Dabas P, Wang V, Fayad ZA, Fuster V, Narula J. Brain imaging changes associated with risk factors for cardiovascular and cerebrovascular disease in asymptomatic patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Oct;7(10):1039-53. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.014.

15. STRECKMANN F, Zopf EM, Lehmann HC, May K, Rizza J, Zimmer P, Gollhofer A, Bloch W, Baumann FT. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med*. 2014 Sep;44(9):1289-304. doi: 10.1007/s40279-014-0207-5.