La enfermedad coronaria del diabético. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento

Isidoro González-Maqueda

Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario La Paz. Madrid. España.

La diabetes mellitus está presente en casi un tercio de los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo y es considerada como un factor de riesgo cardiovascular independiente, que suele asociarse con hipertensión, obesidad y dislipemia. Las alteraciones metabólicas y hematológicas características de los diabéticos favorecen la progresión precoz, severa y rápida de la enfermedad coronaria. La prevención y el tratamiento óptimo del síndrome coronario agudo del diabético sigue siendo un desafío para la cardiología actual. El tratamiento multifactorial agresivo reduce la morbimortalidad de estos pacientes. Los bloqueadores beta y los trombolíticos proporcionan beneficio similar al de los no diabéticos, pero son infrautilizados. La mejor opción de tratamiento revascularizador, sobre todo en la enfermedad multivaso, continúa siendo controvertido. La liberación de *stents* y el uso de abciximab redujo de forma significativa las complicaciones de la angioplastia. Los injertos arteriales de mamaria mejoran el pronóstico a largo plazo y puede ser la mejor alternativa en la enfermedad multivaso.

Palabras clave: *Hiperglucemia. Diabetes mellitus. Cardiopatía isquémica.*

Coronary Artery Disease in Diabetics. Diagnosis, Prognosis and Treatment

Diabetes mellitus is present in almost one-third of patients with acute coronary syndrome. It is regarded as an independent cardiovascular risk factor that is usually associated with hypertension, obesity and dyslipidemia. The metabolic and hematological abnormalities characteristic of diabetes predispose to the early and rapid progression of severe coronary artery disease. The prevention and optimum treatment of acute coronary syndrome in diabetics provides an ongoing challenge for today's cardiologists. Aggressive combination treatment can reduce morbidity and mortality in these patients. Beta-blockers and thrombolytics have demonstrated benefits similar to those observed in non-diabetic patients, but they are underused. In addition, there is still some controversy about the best approach to revascularization, particularly for multivessel disease. The introduction of stents and the use of abciximab have significantly reduced complications associated with angioplasty. The use of internal mammary artery grafts has improved long-term prognosis and may be the best option for multivessel disease.

Key words: *Hyperglycemia. Diabetes mellitus. Ischemic heart disease.*

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis, y en concreto la cardiopatía isquémica (CI), es la principal causa de muerte en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2). El riesgo de muerte cardiovascular (CV) en la DM2 es de 2 a 4 veces más elevado y la mortalidad atribuible a la CI, 4,3 veces más alta[1]. Numerosos factores pueden contribuir a la asociación de DM y CI, como el perfil lipídico, la hipertensión arterial (HTA), las alteraciones de la coagulación, la obesidad, la nefropatía, etc., pero incluso con la normalización de los factores de riesgo convencionales, la presencia de DM per se constituye un factor de riesgo independiente, de forma que el riesgo absoluto de presentar un infarto de miocardio (IM) o morir por causa cardiovascular de los diabéticos al cabo de 10 años es muy elevado; en algunos pacientes, por ejemplo, con sobrepeso o edad avanzada, supera el 20%[2,3].

DIABETES Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. LA POLÉMICA

La DM2 conlleva un alto riesgo de episodios coronarios con peor evolución, tanto los tratados de forma conservadora como los que reciben terapia de revascularización, bien percutánea (PIC), bien mediante cirugía coronaria (CC)[4,5], a pesar de los importantes avances tanto en el tratamiento farmacológico de los síndromes coronarios agudos (SCA) como en las técnicas de revascularización, como en el caso del *stent*

Correspondencia: Dr. I. González-Maqueda.
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: igonzalez.hulp@salud.madrid.org

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico.
ADMA: dimetilarginina asimétrica.
ADO: antidiabéticos orales.
AII: angiotensina II.
AGL: ácidos grasos libres.
ASox: anión superóxido
BB: bloqueadores beta.
CA: calcioantagonistas.
CAM: moléculas de adhesión.
CC: cirugía coronaria.
CI: cardiopatía isquémica.
CML: células musculares lisas.
CV: cardiovascular.
DDAH: dimetilarginina dimetilaminohidrolasa.
DM: diabetes mellitus.
ECV: enfermedad cardiovascular.
eONs: óxido nítrico sintasa endotelial.
ET: endotelina.
FIK 3: fosfatidil inositol cinasa 3.
FT: factor tisular.
FvWF: factor von Willebrand.
GP: glucoproteína.
GP IIb/IIIa: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.
HDL: lipoproteínas de alta densidad.
HTA: hipertensión arterial.
H4B: tetrahidrobiopterina.
IL-6: interleucina 6.
IM: infarto de miocardio.
LDL: lipoproteínas de baja densidad.
LH: lipasa hepática.
LOX-1: receptor LDL oxidadas.
LPL: lipoproteinlipasa.
MCP-1: proteína quimiotáctica de los monocitos.
NAD(P)H: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa.
NF-κB: factor nuclear kappa beta.
NO: óxido nítrico.
PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno.
PCR: proteína C reactiva.
PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas.
PGA: productos de glucación avanzada.
PIC: procedimiento revascularización coronaria percutáneo.
PKC: proteincinasa C.
PPAR: receptor proliferador activado de peroxisoma.
RAGE: receptor de productos de glucación avanzada.
RI: resistencia a la insulina.
SCA: síndrome coronario agudo.
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
SOD: superóxido dismutasa.
SRA: sistema renina-angiotensina.
TG: triglicéridos.
TGF-β1: factor de crecimiento transformador beta.
TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.
TRAF3: factor de necrosis tumoral asociado al factor 3.
VEGF: factor de crecimiento derivado del endotelio vascular.

coronario o el doble injerto arterial de mamaria. El tratamiento óptimo del paciente diabético continúa siendo un desafío para la cardiología actual. El control metabólico aislado, imprescindible, aporta escaso beneficio pronóstico[3-5].

En 1998, Haffner et al[6] comprobaron que, al cabo de 7 años, el riesgo cardiovascular de un diabético es similar al de un no diabético que ha experimentado un infarto de miocardio, lo que dio lugar al concepto de enfermedad vascular de la DM y que el diabético es sujeto de «prevención secundaria», para evitar la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV). Estos datos no fueron confirmados en Escocia 2 años después. Se realizaron 2 estudios, uno cruzado similar al de Haffner et al y otro de cohortes con diabéticos de reciente diagnóstico. A los 8 años, la mortalidad en el grupo de infarto de miocardio fue del 32,5% y en el de DM, del 24,6%. En la cohorte diabética, la mortalidad fue del 35,1% y la del infarto de miocardio, del 48,8%[7], lo que dio lugar al inicio de una larga polémica.

En el estudio OASIS[8], llevado a cabo en 95 hospitales de 6 países, el diagnóstico previo de DM se asoció con un peor pronóstico a los 2 años del ingreso por SCA, con una tasa de eventos en diabéticos sin ECV previa similar a la de no diabéticos con antecedentes de ECV. Hay también diferencias de sexo. En el Rancho Bernardo Study[9] se siguió durante 14 años a 334 diabéticos y 2.137 no diabéticos. Tras realizar los ajustes se comprobó un mayor riesgo de mortalidad por CI en diabéticos, casi el doble en varones y de más del triple en mujeres. En el estudio DECODE[10], con pacientes con diabetes de reciente diagnóstico y seguimiento de 8,3 años, se comprobó que el riesgo de mortalidad total y cardiovascular fue mayor en mujeres que en varones cuando se comparaba con el de la población no diabética, pero era más elevada en varones que en mujeres en la población diabética. En el US Male Physicians Study[11], el riesgo de mortalidad total y coronaria en varones diabéticos sin ECV fue de 2,3 y 3,3, respectivamente; en no diabéticos con ECV de 2,2 y 5,6, y en diabéticos con ECV de 4,7 y 12. Paralelamente, en el Nurses' Health Study[12], el riesgo de mortalidad coronaria en diabéticas sin ECV fue de 8,7; en cardiópatas sin diabetes de 10,6, y en diabéticas cardiópatas de 25,8. Dos amplios metaanálisis confirman el peor pronóstico de las mujeres, aunque no sólo en cuanto a la mortalidad, sino en relación con la morbilidad de todo tipo de procedimientos[13,14].

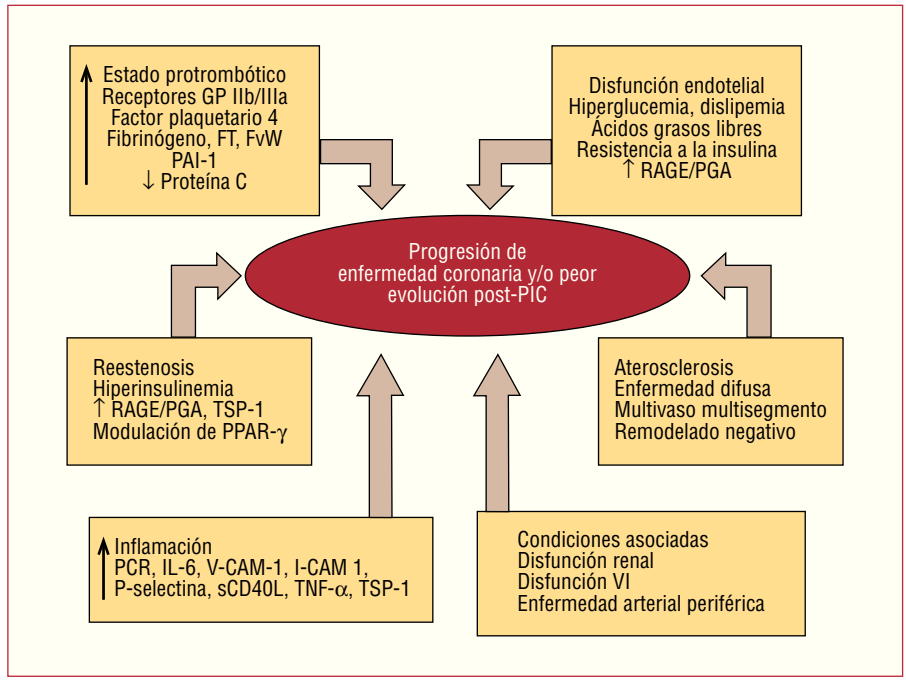

Fig. 1. Las múltiples vías de progresión de arterioesclerosis y peor evolución posrevascularización en la diabetes mellitus tipo 2.
FT: factor tisular; FvWF: factor de von Willebrand; GP: glicoproteína; IL-6: interleucina 6; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno; PCR: proteína C reactiva; PIC: procedimiento intracoronario; PPAR-γ: receptor proliferador activado de peroxisoma; RAGE: receptor de productos de glicación avanzada (PGA); sCD40L: ligando soluble CD40; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; TSP-1: trombospondina-1; V-CAM e I-CAM1: moléculas de adhesión.

La duración de la DM tambien desempeña su papel. Según el Framingham Heart Study, por cada década de duración de DM el riesgo de muerte por CI a 10 años se incrementa un 86%. La duración de la DM no se relacionó con la morbilidad de la CI ni con la morbimortalidad cardiovascular, lo que indica un mecanismo específico de muerte por CI[15]. Sin embargo, un año despues de su inclusión en el estudio VALIANT[16], los pacientes con DM conocida tuvieron el mismo riesgo de mortalidad y la misma tasa de episodios cardiovasculares que los diabéticos de reciente diagnóstico, a pesar que estos últimos eran más jovenes y tenían menos comorbilidad. La glucosa anormal en ayunas también tiene significado pronóstico[17], así como la intolerancia a la glucosa[18], la glucosa posprandial[19] y, por todo ello, la hemoglobina glucosilada.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN LA DIABETES

Diversos mecanismos fisiopatológicos convergen en la pared vascular del diabético para promover el proceso ateroesclerótico (fig. 1). La hiperglucemia y el incremento plasmático de acidos grasos libres (AGL) son el resultado inmediato de su menor utilización por el músculo esquelético, resistente a la insulina (RI). El páncreas intenta corregir la hiperglucemia mediante hiperinsulinemia, factor de riesgo per se. La grasa abdominal estimula la liberación de AGL en la circulación portal, con sobreproducción de partículas lipoproteínicas ricas en triglicéricos (TG), incluidas las de muy baja densidad (VLDL). Los adipocitos liberan citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) con efecto directo sobre la pared vascular, y promueven la formación de reactantes de fase aguda por el hígado, como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, y el inhibidor principal del activador del plasminógeno (PAI-1). La formación de productos de glucación avanzada (PGA) y macromoléculas glucosiladas pueden estimular receptores específicos, que son una nueva fuente de estímulos proinflamatorios de la pared arterial[20].

Hiperglucemia, disfunción endotelial y estrés oxidativo

La fisiopatología de la enfermedad vascular en la DM involucra anormalidades de la función endotelial, células musculares lisas (CML) y función plaquetaria. La hiperglucemia, el exceso de AGL y la situación de RI favorecen un complejo tráfico de señales moleculares que alteran la función e incluso la estructura de la pared vascular, a través de 3 mecanismos principales: el estrés oxidativo, la activación de la proteincinasa C (PKC) y la estimulación de los receptores de los PGA (RAGE). Este complejo proceso converge hacia la vasoconstricción por menor disponibilidad de óxido nítrico (NO), liberación de agentes vasoactivos como endotelina (ET) y angiotensina II (AII), mediadores inflamatorios por la activación del factor nuclear kappa beta (NF-κB) y un ambiente protrombótico por aumento de liberación de factor tisular (FT) y PAI. Vasoconstricción, inflamación y trombosis son los ingredientes básicos para el desarrollo de la enfermedad aterotrombótica[21] (fig. 2).

La disfunción endotelial, protagonista clave de todo este proceso, precede a las complicaciones macro-

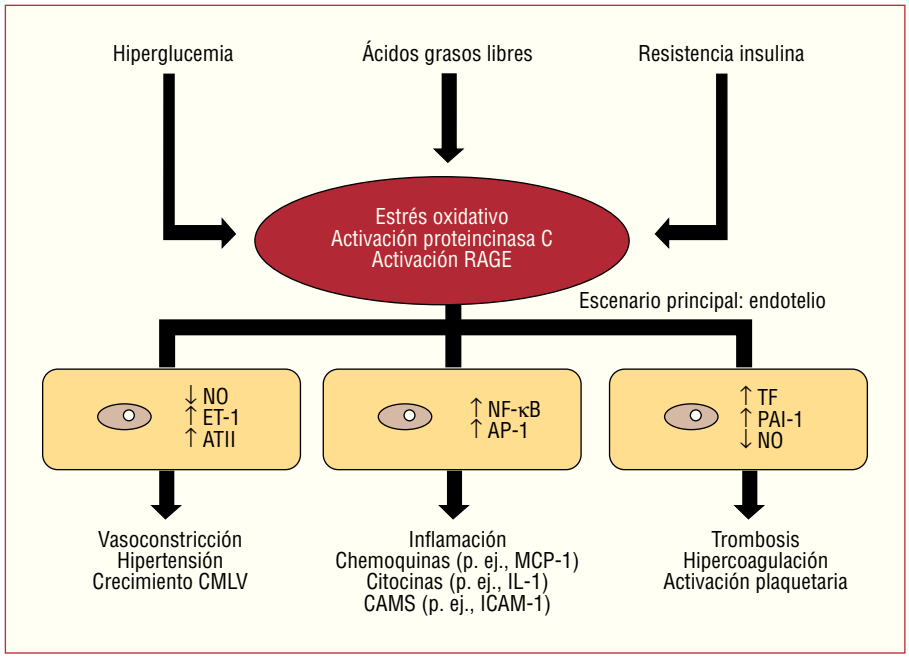

Fig. 2. La hiperglucemia, los ácidos grasos libres (AGL) y la resistencia a la insulina (RI) provocan mecanismos moleculares que alteran la estructura y la función de la pared de los vasos (enfermedad vascular de la diabetes mellitus). El estrés oxidativo, la activación de la proteincinasa C (PKC) y de los receptores de los productos de glucación avanzada (RAGE), inducen menor disponibilidad de óxido nítrico (ON), incremento de endotelina (ET), activación del factor nuclear kappa beta (NF-κB); factor tisular (FT) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI); CAM: moléculas de adhesión; AII: angiotensina II.
Todo ello predispone a la vasoconstricción, inflamación y trombosis.

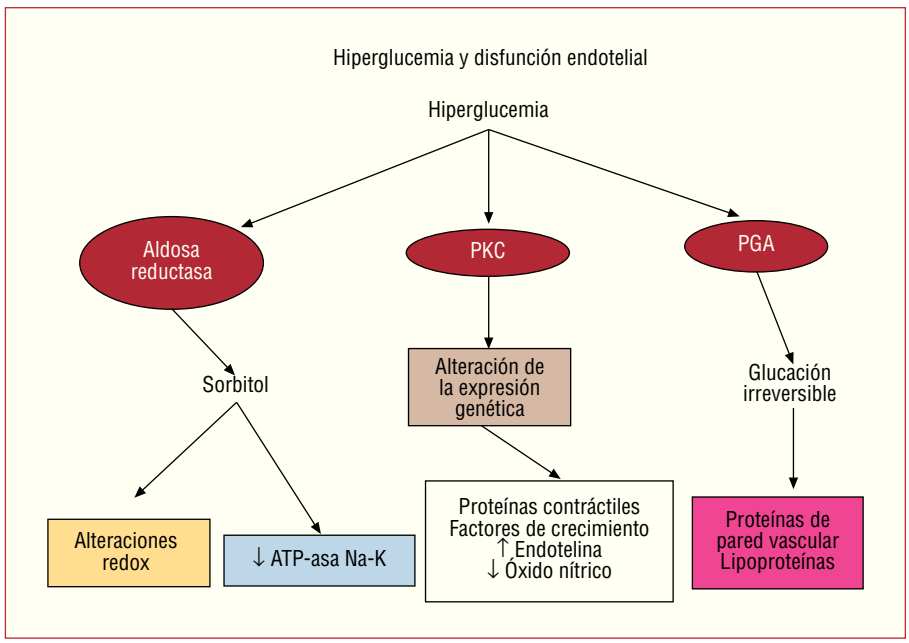

Fig. 3. Mecanismos de disfunción endotelial promovidos por la hiperglucemia.
PGA: productos glicación avanzada; PKC: proteincinasa C.

vasculares y microvasculares de la DM. La vasodilatación endotelio dependiente está significativamente alterada en diabéticos[22] en relación directa con la menor disponibilidad de NO. La hiperglucemia es el primer mediador de la disfunción endotelial diabética (fig. 3) al estimular la excesiva producción de especies reactivas de oxígeno, como el anión superóxido (ASox), ya que inhibe el efecto vasodilatador fisiológico de la insulina. Posibilita la glicacion no enzimática de la glucosa y, tras varios pasos bien conocidos, la formación de los PGA, como caramelo a partir de azúcar. Estas reacciones ocurren tanto en el interior como en el exterior de las células y alteran la estructura química y, potencialmente, la función no sólo de las proteínas, sino tambien de los lípidos y los acidos nucleicos. Hay una clara relación entre la modificación proteínica inducida por los PGA y el comportamiento anómalo de las células implicadas en la enfermedad arterioesclerótica. El grado de glucación no enzimática y la consiguiente formación de PGA, con sus efectos aterogénicos, dependen de la concentración de glucosa y el tiempo de exposición a ésta. No obstante, el estricto control glucémico, si bien previene las complicaciones microvasculares como la nefropatía, la neuropatía y la retinopa-

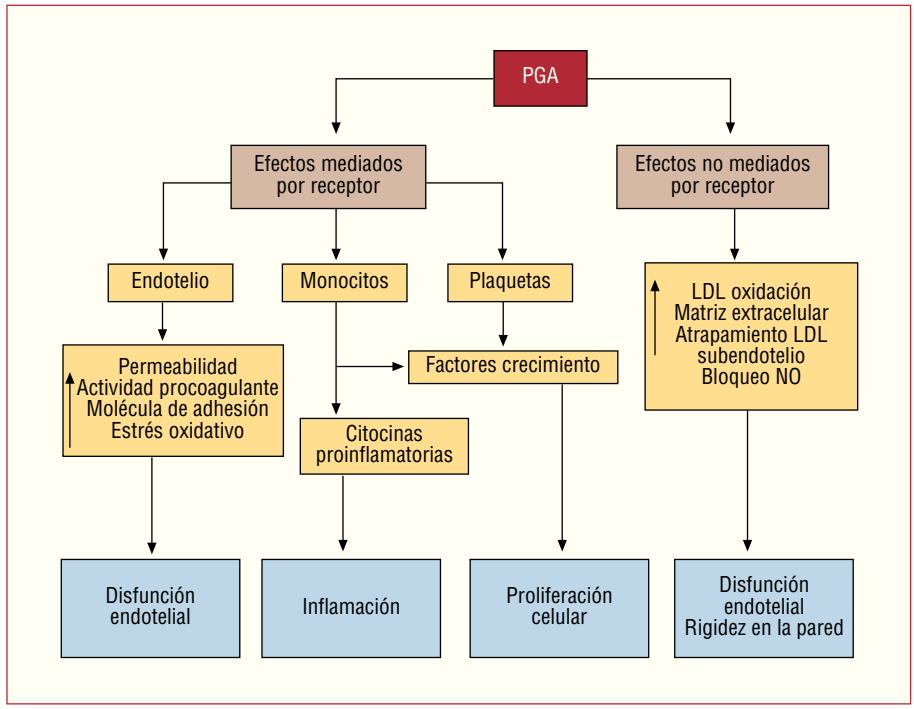

Fig. 4. Consecuencias de la excesiva producción de productos de glicación avanzada (PGA).
NO: óxido nítrico.

tía, tiene escaso beneficio en la afectación macrovascular. Es la denominada paradoja de la glucosa, con persistencia del desarrollo lesional incluso tras su corrección, por el efecto memoria[21].

La glucooxidación aumentada a valor mitocondrial por la hiperglucemia, da lugar a estrés oxidativo que activa diferentes vías metabólicas: poliol, formación de PGA, activación de la PKC, la vía de la hexosamina y la estimulación del NF-κB[23,24].

El desarrollo de la vía poliol incrementa la actividad aldosa-reductasa en diferentes localizaciones, como el endotelio, la retina y el cristalino. La formación de PGA conlleva la unión de la glucosa y otros compuestos, como 3-desoxiglucosona, el metilglioxal y el glioxal, a proteínas y ácidos nucleicos. Estos PGA producen daños estructurales de la matriz extracelular de la pared vascular, mediante *cross-linking* y otros cambios, alterando su permeabilidad, grosor y distensibilidad vascular. Los PGA circulantes se unen a receptores específicos, sitos en macrófagos y células endoteliales, donde estimulan la formación de citocinas proinflamatorias, la expresión de moléculas de adhesión y los factores procoagulantes, así como el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF) que incrementa la permeabilidad endotelial (fig. 4).

La hiperglucemia intracelular incrementa la producción del segundo mensajero diacil glicerol que activa la PKC. Esta activación inhibe la vía del fosfatidil inositol cinasa 3 (FIK 3) y limita la activación de la Akt cinasa y la fosforilización de la sintasa endotelial del NO (eNOs), que disminuye la producción de NO, favorece la vasoconstricción y la reducción del flujo tisular y hace perder a la insulina su capacidad vasodilatadora por este mecanismo. La mayor actividad de la PKC favorece la permeabilidad vascular a traves del VEGF y la síntesis de membrana basal y de PAI-1[25,26]. El ASox tambien activa la PKC, que por un lado contribuye a mayor generación de ASox, y por otro, regula la activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa, causante del estrés oxidativo, y cierra así un nocivo círculo vicioso que perpetúa el exceso oxidativo del diabético. El aumento de glucosamina, vía hexosamina, induce glucación de factores de transcripción genética, como el del PAI-1 o el del factor de crecimiento de transformación beta (TGF-β1). La activación de todas estas rutas metabólicas enumeradas, iniciada por el estrés oxidativo, provoca más disfunción endotelial que, a su vez, acentúa el estrés oxidativo y cierra un ominoso círculo vicioso que acelera el proceso aterogénico de forma irreversible[21].

El estrés oxidativo es el resultado de la producción exagerada de peroxinitrito y peróxido de hidrógeno, que causan daño oxidativo y actúan de segundo mensajero controlando cascadas de señales intercelulares (fig. 5). Los radicales libres reducen la disponibilidad de NO por distintas vías (fig. 6). La principal es la inactivación directa por el ASox, que da lugar a peroxinitrito. También, la degradación oxidativa del cofactor necesario para la activación de la eNOs, la tetrahidrobiopterina (H4B), que origina un desacoplamiento que favorece la producción de ASox en detrimento de la de NO. La actividad de la eNOs tambien se reduce por los valores aumentados de su inhibidor endógeno, que es la dimetilarginina asimétrica (ADMA), favore-

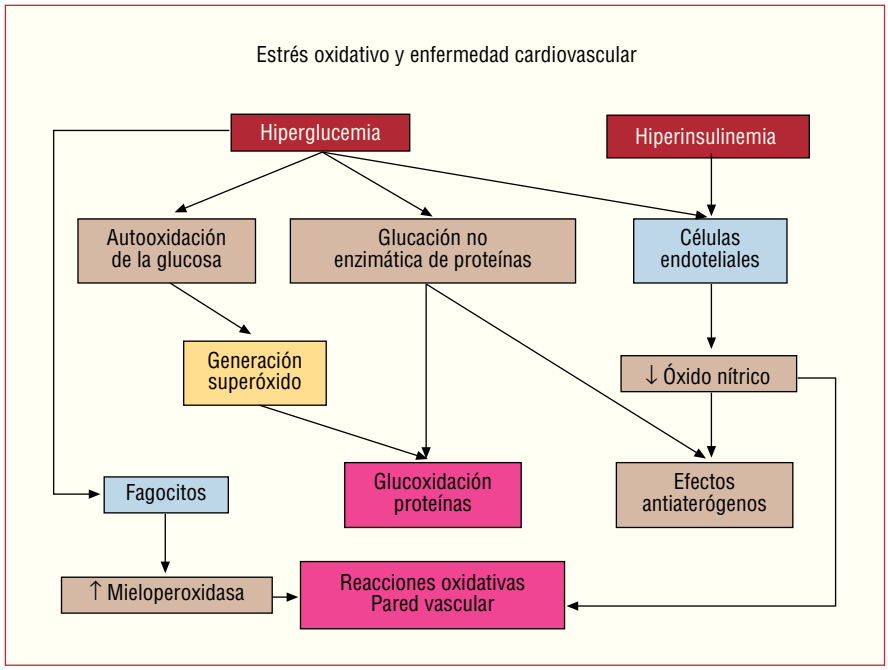

Fig. 5. Mecanismos prooxidaticos de la hipeglucemia e hiperinsulinemia.

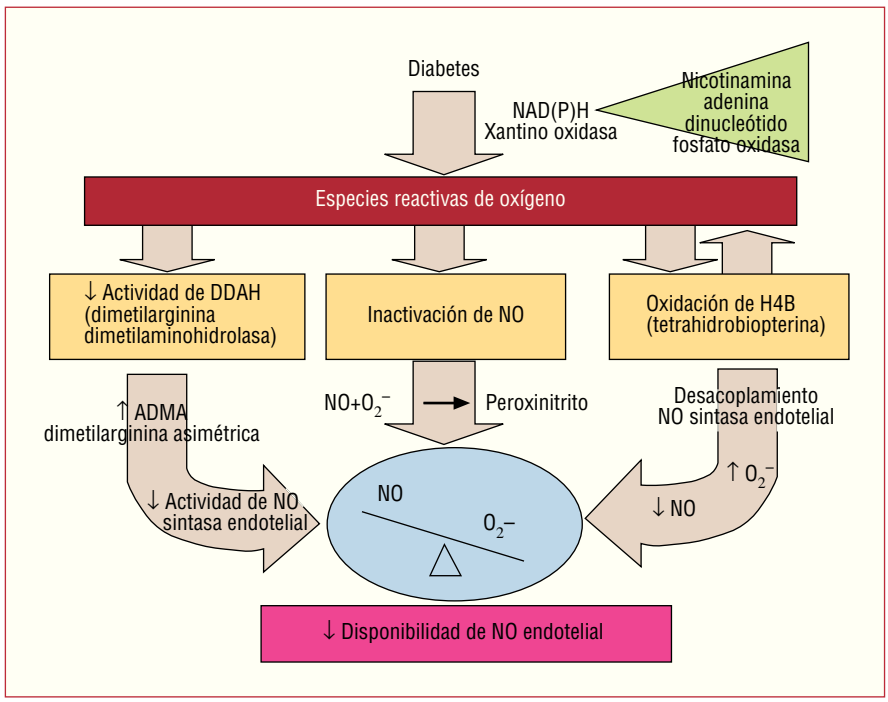

Fig. 6. La principal enzima responsable de la producción radicales libres es la nicotinamida adenina dinucleotido fosfato oxidasa NAD(P)H, estimulada por la angiotensina II (AII), trombina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. Los radicales libres reducen la disponibilidad de NO por tres vías: 1ª.- Inactivación directa por anión superóxido (O2-). 2º.- Por reducción de la NO sintasa endotelial bien debido a un aumento del inhibidor endógeno, la dimetilarginina asimétrica (ADMA), favorecido por la inhibición redox-sensible de una enzima, la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH). 3º.- O bien, la degradación oxidativa de un cofactor necesario para la NO sintasa endotelial, la tetrahidrobiopterina (H4B).

cido por la inhibición redox-sensible de una enzima, la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH). Las principales fuentes de ASox vascular son la NADPH y la xantina oxidasa que, además, sobre todo la NADPH, oxidan la H4B y alteran la actividad de la eNOs. Se crea un círculo vicioso con una cada vez mayor producción de radicales libres y una menor disponibilidad de NO. La enzima causante de la degradación del ASox es la superóxido dismutasa (SOD), cuya actividad está deprimida debido a que su expresión depende del NO derivado de la eNOs, que también está disminuida. En definitiva, el ambiente prooxidativo se acentúa al formarse cada vez más la degradación del ASox, que a su vez se degrada menos, con gran trascendencia por la mayor disfunción endotelial, la oxidación de las partículas LDL, la expresión de sus receptores (LOX-1) y las señales proinflamatorias, como el NF-κB[21].

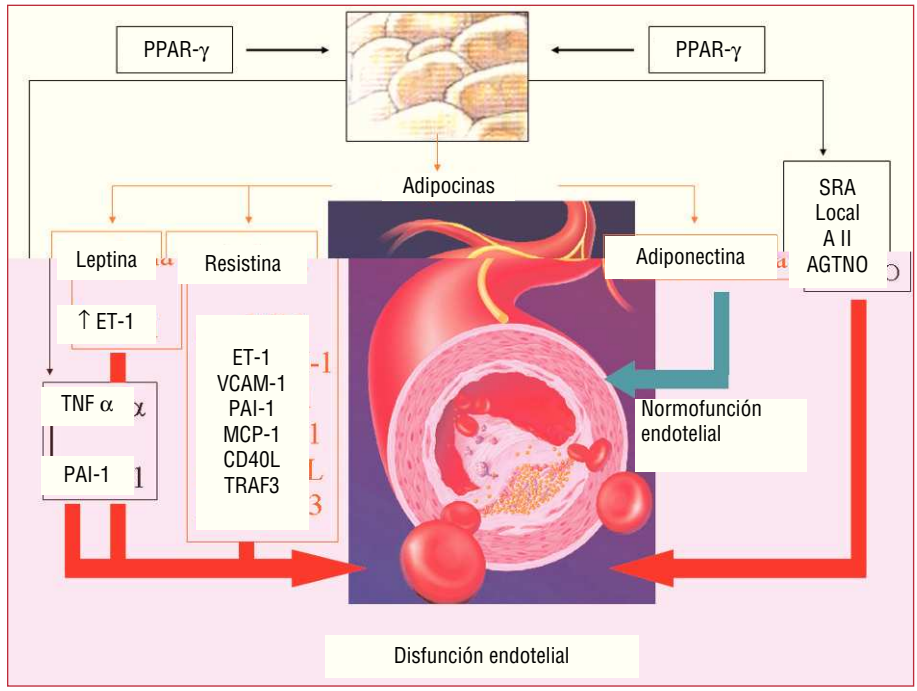

Fig. 7. El tejido adiposo es un importante órgano secretor que pone en circulación un significativo número de sustancias bioactivas (adipocinas) con funciones contrapuestas como la leptina (induce liberación de ET-1), la adiponectina (mejora la función endotelial, y la sensibilidad a la insulina), el TNF-α, PAI-1 y la resistina que promueve la activación de células endoteliales a traves de la liberación de entotelina y PAI-1. Regula al alza las VCAM-1 y la MCP-1 (citocina que atrae los monocitos) y regula a la baja el factor de necrosis tumoral asociado al factor 3 (TRAF3), un inhibidor del CD40, moléculas de adhesión vasculocelular (VCAM-1) (induce resistencia a la insulina). Los adipocitos son capaces de elaborar todas los componentes del sistema renina angiotensina (SRA). La AII local es un factor trófico de primer orden en el tejido adiposo.

Interrelación inflamación-trombosis

Las lesiones ateromatosas del diabético muestran gran actividad inflamatoria que se inicia fundamentalmente a través del NF-κB, implicado en la expresión de genes que codifican diversos mediadores proinflamatorios en las células de la pared vascular y en los leucocitos infiltrantes. La estimulación del NF-κB conlleva la expresión de la proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) que los atrae y de moléculas de adhesión, VCAM-1, que los adhiere. El trascendente proceso inflamatorio del diabético tiene al menos 4 protagonistas destacados: la PCR, el sistema CD40/CD40L, la IL-18 y el tejido adiposo abdominal, con circuitos de actuación y efectos muy interrelacionados. Además, la hiperglucemia favorece la inflamación mediada por la ciclooxigenasa 2.

La PCR reduce la disponibilidad de NO por disminución de la actividad de la eNOS. Estimula la liberación de endotelina e IL-6, sobrerregula la expresión de moléculas de adhesión, estimula la MCP-1 y facilita la captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por los macrófagos. Además, facilita la apoptosis de las células endoteliales e inhibe la angiogénesis, y también sobrerregula la expresión del NF-κB y del receptor de la angiotensina II en las CML, y estimula así la proliferación y la migración de éstas y la formación de radicales de oxígeno[21,27,28].

La interacción entre el complejo CD40 y su ligando, promovida por citocinas proinflamatorias, metaloproteinasas y FT acelera la aterogénesis, lo que inestabiliza las placas y promueve la oclusión trombótica arterial. Los diabéticos presentan valores elevados de CD40 en relación con los controles[29], siempre en estrecha correlación con los valores de IL-6 y FT, lo que confirma el nexo del sistema CD40 y su ligando con la inflamación y la trombosis, y pone de manifiesto la trascendencia para el desarrollo del proceso arterioesclerótico del diabético. El sistema CD40 estimula la producción de radicales libres por el endotelio disfuncionante, que lo agrava y lo perpetúa. Tanto en el endotelio como en las CML, promueve la expresión de selectina E, VCAM1 e ICAM1, favorece el reclutamiento de los monocitos, posteriormente incrementado por la MCP1, IL-1, IL-6, así como el TNF-α, también inducido por el sistema CD40 en las células de la placa. Por otra parte, el sistema CD40 favorece la expresión de FT, tanto en el endotelio como en las CML, e inhibe la migración de las células endoteliales y evita el proceso de reendotelización de cualquier erosión[30].

El tejido adiposo puede inducir estímulos inflamatorios que promueven ecos proinflamatorios en la pared arterial. Así, el TNF-α y otras citocinas proinflamatorias producidas por los adipocitos puede incrementar la producción de fibrinógeno y PAI-1, y desviar el equilibrio hemostático en la pared del vaso hacia la trombosis que, a su vez, induce más respuesta inflamatoria. Las citocinas estimulan la producción de PCR por parte de los adipocitos. Tambien las lipoproteínas ricas en triglicéridos, como las VLDL beta, pueden promover inflamación a traves del NF-κB, el gran orquestador de la expresión de genes proinflamatorios relacionados con la aterogénesis[21] (fig. 7).

Las placas de los diabéticos muestran sobreexpresión de los RAGE, que se relaciona con la exagerada

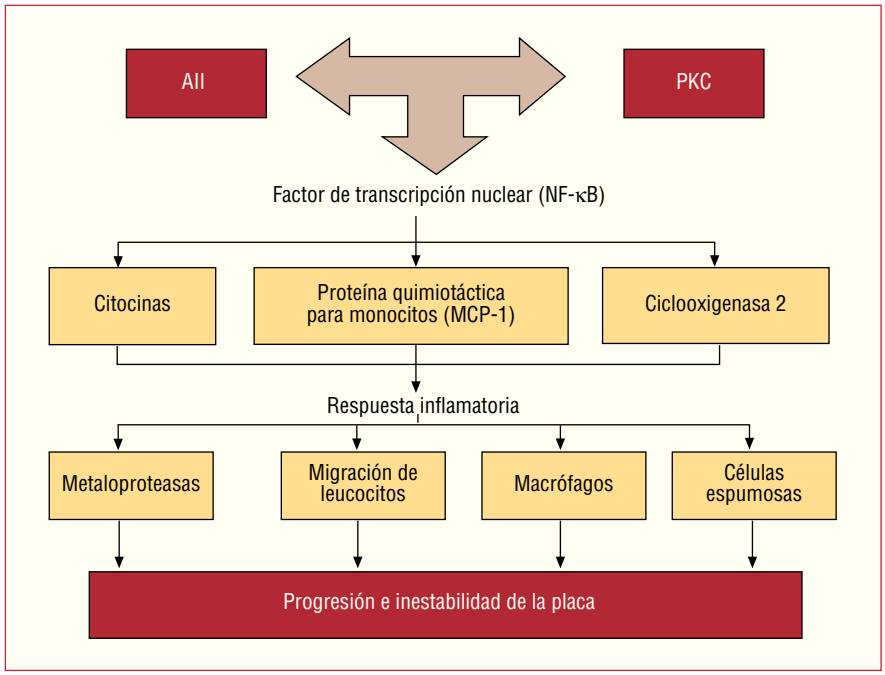

Fig. 8. La inflamación inducida por la interacción de la angiotensina II (AII) y la proteincinasa (PKC) conduce a la progresión e inestabilización de la placa diabética.

respuesta proinflamatoria, la infiltración celular y, en definitiva, la progresión arterioesclerótica, ya que su bloqueo limita la aparición de nuevas lesiones y previene la progresión de las existentes, en ratones diabéticos sin apolipoproteína[31,32]. También en pacientes diabéticos se ha confirmado la estrecha relación entre los PGA, la densidad de sus receptores y la infiltración inflamatoria de las placas[33]. Una vez activado el proceso inflamatorio se repiten los diferentes mecanismos, con un efecto multiplicador, como un dominó, que conduce al crecimiento rápido y a la inestabilización de la placa[21].

La DM altera tanto la función plaquetaria como los sistemas de coagulación y fibrinolítico, y favorece, en definitiva, el proceso trombótico. Como la insulina inhibe la agregación plaquetaria por bloqueo de la vía P2Y12, la menor eficacia de la insulina condiciona la regulación al alza de la vía P2Y12, con un aumento de la adhesividad y la agregabilidad, y una reducida respuesta a los antiagregantes[34]. Pero la alteración de la función plaquetaria del diabético es compleja. Se ha demostrado un aumento de la expresión, tanto de la glucoproteína 1B como 2B/3A, así como del factor plaquetario de Von Willebrand y de la interacción plaqueta-fibrina[35]. La mayor concentración intracelular de glucosa en las plaquetas, reflejo del ambiente extracelular, se asocia con una mayor producción de anión superóxido y de actividad de PKC, así como una reducción del NO derivado de las plaquetas[36]. La hiperglucemia, además, inhibe la función plaquetaria al modificar la homeostasis del calcio, lo que altera su activación, agregación, incluso la deformación y la liberación de sus gránulos[35]. El aumento de los factores procoagulantes, como el factor VII, Von Willebrand, trombina, FT, PAI-1 y fibrinógeno, junto con la disminución de los anticoagulantes, como la trombomodulina, definen el panorama protrombótico del diabético. También la relación bidireccional entre la inflamación y la trombosis está exarcerbada en diabéticos. La mayor expresión de P-selectina en la membrana plaquetaria no sólo media la adhesión de las plaquetas a los leucocitos y las células endoteliales, sino que también aumenta la expresión de FT en los monocitos, por la activación del NF-κB inducido por la unión de las plaquetas activadas a los neutrófilos y células mononucleares[37].

Afectación coronaria del diabético

La aterosclerosis es la causa del 80% de la mortalidad y del 75% de los ingresos hospitalarios en la DM. Su mortalidad atribuible a la CI es 4,3 veces más elevada. En las CML, la hiperglucemia tiene los mismos efectos que en el endotelio por la activación de la CK, el NF-κB y el estrés oxidativo. Aumenta, además, su migración al interior de las lesiones incipientes, donde se replican y originan matriz extracelular, pero también su apoptosis, que reduce su proporción y facilita la rotura de la placa[21] (fig. 8). Este riesgo se acentúa por la menor síntesis de colágeno, y la mayor liberación de citocinas inflamatorias y metaloproteinasas que digieren la corteza fibrosa. Datos de autopsias demuestran que la aterosclerosis coronaria del diabético es más severa, con afectación de un mayor número de vasos, una distribución más difusa y con un mayor número de placas complicadas, ulceradas y con trombo que en la población no diabética[21]. Los estudios coro-

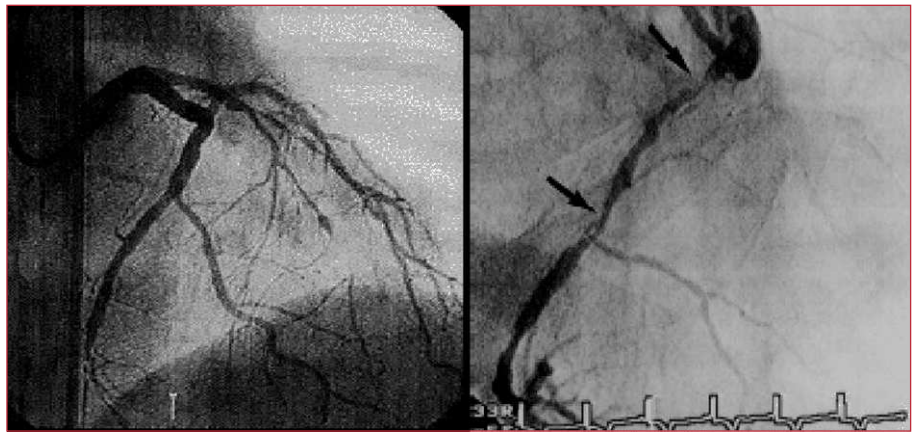

Fig. 9. Los diabéticos presentan lesiones más severas y difusas, tanto a nivel proximal como distal, con menor desarrollo de circulación colateral y mayor presencia de placas de riesgo.

Diabéticos con riesgo cardiovascular elevado

1. Edad: > 45 años
2. Antigüedad de DM, > 15 años
3. Presencia de otros FRCV, ≥ 2
4. Tipo de DM (DM2)
5. Afectación macrovascular (EAP, carótida, ACV)
6. Afectación microvascular (MA, proteinuria, IR)

La sola presencia de estos marcadores justifica la investigación para descartar isquemia miocárdica

Fig. 10. Marcadores que identifican a los diabéticos asintomáticos con riesgo cardiovascular elevado.
ACV: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IR: insuficiencia renal; MA: microalbuminuria.

nariográficos confirman lesiones más severas y difusas, tanto proximales como distales, con menor desarrollo de circulación colateral y una mayor presencia de placas de riesgo. Los diabéticos muestran un más rápido crecimiento de las lesiones cuando se comparan estudios repetidos en un mismo paciente. Los nuevos procedimientos de exploración intracoronaria (IVUS) confirman la presencia de un mayor número de placas calientes y mayor tasa de complicaciones. La respuesta de los vasos coronarios a los PIC es menos favorable (fig. 9).

Los subgrupos con un mayor riesgo de experimentar un episodo coronario son los hipertensos y los que ya tienen afectación microvascular o macrovascular. La prevalencia de HTA en la DM es 3 veces la de los sujetos sin DM, probablemente en relación con el sobrepeso y la disfunción renal. La HTA aumenta la incidencia de ictus, infarto de miocardio y lesión de órgano diana en la DM. La retinopatía diabética se asocia con una mayor prevalencia de defectos de perfusión miocárdica y la microalbuminuria, así como el índice tobillo-brazo, tienen un significado pronóstico[38-40] (fig. 10).

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El necesario llevar a cabo control metabólico de estos pacientes, ya que una $HbA_{1c} < 6{,}5\%$ previene y retrasa la afectación microvascular, aunque no evita el desarrollo de complicaciones macrovasculares[41]. La mejor prevención de la CI exige un tratamiento multifactorial, antihipertensivo e hipolipemiante agresivos, además de las modificaciones higienodietéticas y el abandono del tabaco. En el estudio STENO2[42], el tratamiento multifactorial agresivo redujo las complicaciones cardiovasculares en un 50%.

Tratamiento hipolipemiante

El incremento de VLDL, ricas en TG, y la reducción de HDL constituyen los elementos esenciales de la «dislipemia diabética». Las concentraciones de LDL pueden no estar elevadas, pero presentan anormalidades cualitativas muy trascendentes, con predominio de particulas pequeñas, densas, con mayor susceptibilidad para la oxidación y la glucación, y con mayor capacidad de promover respuestas inflamatorias. Los AGL circulantes están aumentados por un exceso de su liberación desde el tejido adiposo y su menor recaptación por el músculo esquelético. Este patrón lipoproteínico aterogénico suele estar presente años antes del desarrollo de la DM. Su base fisiopatologíca es el resultado de una compleja relación entre la hiperglucemia y el estado de RI[21] (fig. 11).

El colesterol no HDL es el mejor predictor de episodios coronarios en DM[43], de ahí el éxito de los ensayos de intervención. El gemfibrocilo disminuye la incidencia de eventos coronarios, y tanto la simvastatina como la pravastatina reducen las concentraciones de

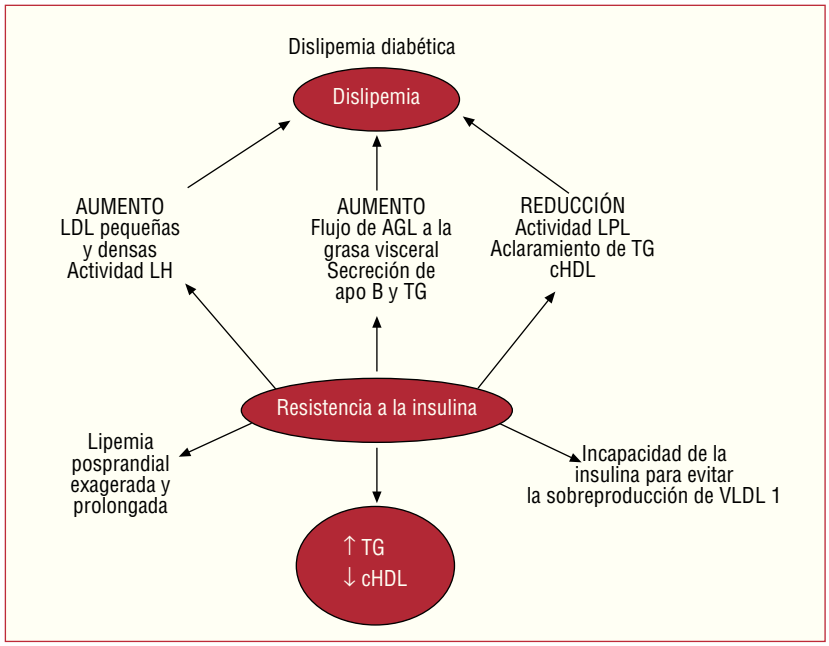

Fig. 11. Características de la dislipemia diabética especialmente aterogénica.
AGL: ácidos grasos libres; apo B: apolipoproteína B; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LH: lipasa hepática; LPL: lipoprotein lipasa; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

LDL de forma similar a las de los no diabéticos, pero con un mayor beneficio sobre la mortalidad y las recidivas isquémicas postinfarto de miocardio[44], y lo mismo ocurre en prevención primaria[45]. Dosis de 10 mg/día de atorvastatina reducen el riesgo de un primer episodio cardiovascular, incluido el ictus, aun sin elevación de las LDL. Esto abre el debate de si todos los diabéticos deberían recibir estatinas aunque tengan un perfil lipídico normal[46]. El objetivo en la DM es conseguir un colesterol total < 175 mg/dl y un colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) > 40 mg/dl en varones y > 46 mg/dl en mujeres.

Control de la presión arterial

El objetivo de la presión arterial en la DM debe ser de 130/80 mmHg sobre la base de los datos de los estudios UKPDS[41] y HOT[47], que demostraron que una agresiva reducción de la PA se asociaba con una disminución significativa de episodios cardiovasculares, con una relación lineal entre el valor de presión y las complicaciones cardiovasculares. Una reducción < 130/80 mmHg, de manera ideal < 120/75 mmHg, es clinicamente relevante en presencia de proteinuria o clara insuficiencia renal[48,49]. Los diabéticos parecen tener una mayor resistencia al fenómeno de curva en «J», es decir, al aumento de morbilidad al reducir excesivamente la presión arterial[50].

El bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) parece tener beneficios que superan los esperados por reducción de la presión, y debe ser la primera opción en la DM, aunque en la mayoría de los casos será precisa la combinación de fármacos. Es más importante reducir la PA a los límites aconsejados que discutir acerca del mejor agente[40,50-56].

Control de la glucemia

El correcto control glucémico no normaliza el pronóstico del diabético. Tanto los pacientes tratados con antidiabéticos orales (ADO) como con insulina muestran una mayor mortalidad total, cardiovascular y por CI que los no DM, sin influencias de la edad, pero sí del sexo. Las mujeres tratadas con ADO tuvieron una mortalidad similar a los varones, pero las tratadas con insulina, un riesgo más elevado[57].

En los SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), la glucemia es un importante e independiente predictor de mortalidad, con una peor evolución, tanto con CC como con PIC o tratamiento conservador, pero no está claro si el tratamiento agresivo con insulina mejora el pronóstico[58,59].

El objetivo que se debe conseguir en un paciente diabético debe ser una glucemia basal < 108 mg/dl y una hemoglobina glucosilada del 6,5% o incluso menor.

Tratamiento antiisquémico

Como en los no diabéticos, el tratamiento antiisquémico se ajusta a la forma de presentación clínica y a los agentes, y tanto los de efecto hemódinámico, bloqueadores beta (BB), calcioantagonistas (CA) y nitratos, como los de efecto metabólico, trimetazidina, mantienen sus indicaciones.

Gottlieb et al[60] observaron una reducción de la mortalidad postinfarto de miocardio del 36% en pacientes

de bajo riesgo. Sin embargo, McDonald et al[61], en un estudio no diseñado al efecto, no confirma que los BB postinfarto de miocardio mejoren la supervivencia, la recurrencia isquémica las rehospitalizaciones, aunque sí que fueron seguros en los diabéticos.

En cuanto a los CA, el verapamilo más trandolaprilo resultó tan eficaz como el atenolol más un diurético en la CI estable, sin insuficiencia cardiaca[50], y diltiazem redujo de riesgo de ictus en comparación con un BB y un diurético, pero con tendencia, no significativa, hacia una mayor incidencia de infarto de miocardio, muerte cardiovascular y episodios de IC[62]. El enalapril mostró un mayor beneficio y seguridad que nisoldipino en hipertensos diabéticos[63].

Tratamiento antitrombótico

El beneficio de la aspirina (AAS) en la DM2 es similar al de los no diabéticos, sin exceso de hemorragias. La American Heart Association la recomienda en dosis de 80-325 mg/día en prevención primaria en diabéticos de riesgo y, lógicamente, en prevención secundaria. Se especula con un mayor beneficio con la administración de dosis más altas en diabéticos, pues hay indicios de pérdida progresiva del efecto antiagregante, así como una mayor incidencia de resistencia al AAS. Lo cierto es que la protrombosis secundaria a los PGA no se previene con AAS, clopidogrel y heparina.

REVASCULARIZACIÓN DEL PACIENTE DIABÉTICO

La evolución precoz y a 30 días tras un PIC es similar en diabéticos y no diabéticos; los primeros presentan un mayor mortalidad a largo plazo y necesidad de nuevas revascularizaciones, en relación con la disfunción endotelial, la protrombosis, la reestenosis y el remodelado vascular negativo. La reestenosis del diabético se debe a la mayor respuesta proliferativa y de matriz vascular por la interacción de los PGA y su ligando, activación de los PPAR-γ y la tromboespondina 1[64]. Los predictores de reestenosis en los diabéticos son la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, la PIC en los injertos de vena safena, las lesiones en bifurcación, el mal flujo preprocedimiento y la estenosis residual[65]. La utilización de *stents* reduce la tasa de reestenosis angiográfica en comparación con la angioplastia convencional, con supervivencias similares a la de no diabéticos al año, aunque con mayor necesidad de revascularizaciones, sobre todo en los que precisan insulina. La enfermedad multivaso tratada con *stent* muestra una menor supervivencia, del 63,4%, y una mayor necesidad de revascularizaciones repetidas que en los no diabéticos (76,2%) (p = 0,04)[66]. Los *stents* liberadores de sustancias han reducido aún más la reestenosis del diabético, igualando a la de los no diabéticos, aunque el diámetro del vaso condiciona la evolución; el sirolimus ha demostrado una mayor eficacia que el paclitaxel. El beneficio de la estrategia agresiva precoz se asocia con una reducción del 22% en la incidencia de muerte o infarto de miocardio a 6 meses. Por su mayor riesgo, los diabéticos obtuvieron un beneficio superior absoluto (6,2%) frente a los no diabéticos (2,3%). Al año, la reducción de la mortalidad de los diabéticos revascularizados precozmente fue del 38% (el 7,7 frente al 12,5%), aunque sin significación estadística por el tamaño de la muestra (n = 299)[67].

Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (GP-IIb/IIIa) han demostrado un mayor beneficio en los diabéticos, sobre todo con PIC y liberación de *stent,* en todos los estudios realizados, con cualquiera de los agentes (tirofibam, eptifibatida o abciximab)[68,69]. En el subestudio de diabéticos del EPISTENT[70] se sugirió que abciximab podría tener un efecto adicional en la reducción de la reestenosis en pacientes diabéticos tratados con *stent* (índice de pérdida tardía de 0,40 mm en el grupo *stent*-abciximab frente a 0,60 mm en el grupo *stent*-placebo; p = 0,061). Este importante hallazgo también fue señalado en el estudio ERASER[71], en el cual el tratamiento con abciximab disminuyó la proliferación neointimal sólo en el grupo de pacientes diabéticos a los que se implantó un *stent,* pero no en la población total del estudio.

Cirugía de revascularización coronaria

Los beneficios de la CC y los PIC son comparables en la DM2 y la forma de revascularización debe elegirse individualmente según la anatomía coronaria, la función ventricular, la edad y las comorbilidades. El estudio BARI[72] demostró la superioridad de la CC sobre la angioplastia con balón en diabéticos con enfermedad multivaso. Pero el beneficio de la CC se limitó a los que recibieron al menos un puente de mamaria interna y no en los de injertos venosos, post-IM y tratados con insulina.

Dos importantes estudios promovidos por el National Heart, Lung, and Blood Institute están en marcha: el BARI 2 aclarará el potencial beneficio del estricto control metabólico (objetivo de HbA_{1c} < 7,0%) mediante la comparación de glitazonas, sulfonilureas e insulina, en combinación con distintas estrategias revascularizadoras, incluida la implantación de *stent* y los injertos de mamaria, y el Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM), que comaparará la eficacia de los *stents* liberadores de sustancias junto con abciximab, con la CC, en 1.500 diabéticos con enfermedad multivaso.

En definitiva, el procedimiento de revascularización del diabético debe ser individualizado y en muchos casos mixto, es decir, PIC y CC; asimismo, es muy probable que exiga varios a lo largo de su vida y, por supuesto, complementado con los fármacos de eficacia demostrada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care. 1993;16:434-44.
2. González Maqueda, I. Hipertensión arterial y diabetes. Rev Esp Cardiol. 1997;50:33-48.
3. González Maqueda, I. El cardiópata diabético. La macroangiopatía diabética. Mecanismos patogénicos. Tratamientos antiisquémicos y metabólicos. En: Formación Continuada en Cardiología. Sociedad Española de Cardiología. Barcelona: Masson S.A.; 2000. p. 3-7.
4. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 1999;67:1045-52.
5. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation. 1995;91:979-89.
6. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyrola K, Laaksо M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type II diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339:229-34.
7. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. BMJ. 2002;324:939-43.
8. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes). Registry. Circulation. 2000;102:1014-9.
9. Barrett-Connor E, Conn BA, Wingard DC, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a strong risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. JAMA. 1991;265:627-31.
10. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. Diabetologia. 2003;46: 608-17.
11. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US Male Physicians. Arch Intern Med, 2001;161:242-7.
12. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women. Arch Intern Med. 2001;161:1717-23.
13. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML; APPROACH Investigators. Sex differences in the prognostic importance of diabetes in patients with ischemic heart disease undergoing coronary angiography. Diabetes Care. 2003;26:3142.
14. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ. 2006;332:73-8.
15. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. Diabetes Care. 2004;27;704-18.
16. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, Skali H, McMurray JJ, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial Circulation. 2004;110:1572-8.
17. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberrg K, Pyörälä K, Simoons ML, et al; on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The Prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. Eur Heart J. 2004;25:1880-90.
18. Eschwege E, Richard JL, Thibult N, Ducimetiere P, Warnet JM, Claude JR, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. Horm Metab Res Suppl. 1985;15:41-6.
19. The DECODE Study Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. Diabetología. 2004; 47:2118-28.
20. González-Maqueda I. Mecanismos de la progresión e inestabilización del proceso aterotrombótico en la diabetes. Rev Esp Cardiol. 2004;4:14F-30F.
21. González-Maqueda I. De la disfunción endotelial a la formación de la placa de ateroma. En: Rio A, De Pablo C, coordinadors. Manual de Medicina Preventiva Publicación Oficial de la Sociedad Española de Cardiología. Sección de Cardiopatía Preventiva y Rehabilitación. Madrid: Scientific Communication Management; 2005. p. 25-41.
22. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Circulation. 1993;88:2510-6.
23. Taguchi T, Brownlee M. The biochemical mechanisms of diabetic tissue damage. En: Pickup JL, Williams G, editos. Textbook of diabetes. Vol. 2. 3.ª ed. Chichester: Blackwell; 2003. p. 47.1-47.17.
24. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a «causal» antioxidant therapy. Diabetes Care. 2003;26:1589-96.
25. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. JAMA. 2002;287:2570-9.
26. Klein J. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care. 1995;18:256-68.
27. Eckel RH, Wassef M, Chait A, Sobel B, Barrett E, King G, et al . Prevention Conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. Circulation. 2002;105:e138-43.
28. Deedwania PC. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease. Am J Cardiol. 2003;91:68-71.
29. Varo N, Vicent D, Libby P, Nuzzo R, Calle-Pascual AL, Bernal MR, et al. Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic Patients. A novel target of Thiazolidinediones. Circulation. 2003;107:2664-9.
30. Urbich C, Dernbach E, Aicher A. CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. Circulation. 2002;106:981-6.
31. Kislinger T, Tanji N, Wendt T. RAGE mediates inflammation and enhanced expression of tissue factor in the vasculature of diabetic apolipoprotein E null mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:905-10.
32. Bucciarelli L, Wendt T, Qu W. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein-E-null mice. Circulation. 2002:106:2827-35.
33. Cipollone F, Iezzi A, Fazia M, Zuchelli M, Pini B, Cuccurullo CH, et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques. Role of glycemic control. Circulation. 2003;108:1070-7.
34. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C, Costa MA, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. J Am Coll Cardiol. 2006;48:298-304.
35. Vinik AI, Erbas T, Park TS. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2001:24:1476-85.
36. Assert R, Scherk G, Bumbure A. Regulation of protein kinase C by short term hypergiycaemia in human platelets in vivo and in vitro. Diabetologia. 2001;44:188-95.
37. Levi M, Van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. Circulation. 2004;109:2698-704.

38. González-Maqueda I. Hipertensión arterial y diabetes. Rev Esp Cardiol. 1997;50:33-48.
39. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. Eur Heart J. 2004;25:17-24.
40. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE substudy. Lancet. 2000;355:253-9.
41. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.
42. Gaede P, Vedel P, Larsen N. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003;348:383-93.
43. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1991-7.
44. Sigal R, Malcolm J, Arnaout A. Prevention of cardiovascular events in diabetes. Clin Evid. 2006;15:623-45.
45. Heart Protection Study investigators. MRC/BHF Heart Protection Study of colesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placed controlled trial. Lancet. 2003;361:2005-16.
46. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:685-96.
47. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998;351:1755-62.
48. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNC report. JAMA. 2003;289:2560-72.
49. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2003;21:1011-53.
50. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, et al; INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErapamil SR-Trandolapril study. Hypertension. 2004;44:637-42.
51. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigator. Effects of an Angiotensine-Converting enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145-53.
52. Hansson L, Lindholm LH, Nistaken L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet. 1999;353:611-6.
53. Dahlöf D, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359: 995-1003.
54. Lithel H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al; for the SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind intervention trial. J Hypertens. 2003;21:875-86.
55. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet. 2000;356:366-72.
56. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000;23:B54-64.
57. Kronmal RA, Barzilay JI, Smith NL, Psaty BM, Kuller LH, Burke GL, et al. Mortality in pharmacologically treated older adults with diabetes: the Cardiovascular Health Study, 1989-2001. PLoS Med. 2006;3:e400.
58. Maimberg K, Ryden L, Efendic S. Randomized trial of insulin-glucose infusión followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol. 1995;26:57-65.
59. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J. 2005;26:650-61.
60. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339: 489-97.
61. McDonald CG, Majumdar SR, Mahon JL, Johnson JA. The effectiveness of beta-blockers after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28:2113-7.
62. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. Lancet, 2000;356:359-65.
63. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with Enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insuline-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med. 1998;338:645-54.
64. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. J Am Coll Cardiol. 1998;32:584-89.
65. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. J Am Coll Cardiol. 1996;27;528-35.
66. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VMG, Limet RV, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insight from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Trial. Circulation. 2001;104:553-38.
67. Mathew V, Gersh BJ, Dphil MBChB, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era. A report from the prevention of restenosis with Tranilast and its outcomes (PRESTO) trial. Circulation. 2004;109:476-80.
68. Honda Y, Fitzgerald PJ. Stent trombosis. An issue revisited in a changing world. Circulation. 2003;108:2-5.
69. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff M, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2000;35:922-8.
70. Marso SP, Lincoff M, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay J-F, Kleiman NS, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. Results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial) Diabetic Substudy. Circulation. 1999;100:2477-84.
71. The ERASER Investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER Study). Circulation. 1999;100:799-806.
72. BARI Investigators. Seven year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. J Am Coll Cardiol. 2000;35:1122-9.