

Impacto pronóstico de la localización de la enfermedad aterosclerosa previa en pacientes diabéticos. Estudio Barbanza-diabetes

José R. González-Juanatey^a, Lilian Grigorian-Shamagian^a, María A. Juiz-Crespo^b, Manuel Sánchez-Loureiro^c, Esperanza Rodríguez-Moldes^d, Jaime Dopico-Pita^e, Genaro Gutiérrez-Fernández^f, Jorge Torres-Colomer^g, Rubén Blanco-Rodríguez^g y Fernando Otero-Raviña^h; en representación del Grupo Barbanza

^aServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. A Coruña. España.

^bCentro de Salud. Porto do Son. A Coruña. España.

^cCentro de Salud. Outes. A Coruña. España.

^dCentro de Salud Os Mallos. A Coruña. España.

^eCentro de Salud. Muros. A Coruña. España.

^fCentro de Salud. Pobra do Caramiñal. A Coruña. España.

^gCentro de Salud. Boiro. A Coruña. España.

^hSección de Coordinación Asistencial. SERGAS. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Introducción y objetivos. Evaluar las diferencias pronósticas de las distintas formas de presentación de la enfermedad aterosclerosa en pacientes diabéticos.

Métodos. Estudio multicéntrico de cohortes prospectivas, en el que participaron 31 médicos de atención primaria que registraron las características de 1.423 pacientes diabéticos que acudieron de forma consecutiva a sus consultas y fueron seguidos durante 45 ± 10 meses.

Resultados. Pacientes (el 50%, varones) con media de edad de 66 años, el 64% hipertensos, el 70% dislipémicos y el 26% con eventos cardiovasculares previos. Tras el período de seguimiento, fallecieron 81 (6,2%) pacientes, 40 (3%) por causa cardíaca, y reingresaron 393 (30%), 179 (14%) por causa cardiovascular. En el análisis multivariable, resultaron determinantes independientes de mortalidad: la edad (*hazard ratio* [HR] = 1,08; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,05-1,11), tener enfermedad cardiovascular (HR = 2,15; IC del 95%, 1,12-4,14) y seguir tratamiento con diuréticos (HR = 3,40; IC del 95%, 1,76-6,56), mientras que la prescripción de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y/o antagonistas de los receptores de angiotensina II resultó factor protector (HR = 0,48; IC del 95%, 0,25-0,93). En comparación con diabéticos sin evento cardiovascular previo, el riesgo de tener una complicación cardiovascular fue superior en los pacientes con antecedentes de

cardiopatía isquémica (HR = 2,48; IC del 95%, 1,51-4,07), enfermedad cerebrovascular (HR = 2,51; IC del 95%, 1,28-4,92) y enfermedad vascular periférica (HR = 1,46; IC del 95%, 0,81-2,60).

Conclusiones. El incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares es semejante entre los diabéticos con cardiopatía isquémica y con enfermedad cerebrovascular y más del doble respecto a diabéticos sin afección cardiovascular evidente.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Aterotrombosis. Pronóstico. Atención primaria.

Effect of the Location of Previous Atherosclerotic Disease on Prognosis in Diabetic Patients. The Barbanza Diabetes Study

Introduction and objectives. To assess the effect of different forms of atherosclerotic disease on prognosis in diabetic patients.

Methods. This multicenter prospective cohort study involved 1423 consecutive patients with diabetes mellitus who were recruited by 31 primary care physicians. The patients' characteristics were recorded and they were followed up for 45 ± 10 months.

Results. The mean age of the patients (50% male) was 66 years, 64% had hypertension, 70% had dyslipidemia, and 26% had had a previous cardiovascular event. By the end of follow-up, 81 (6.2%) had died, 40 (3%) of whom due to cardiovascular causes, and 393 (30%) had been hospitalized, 179 (14%) of whom for cardiovascular disease. Multivariate analysis identified the following factors as independent predictors of mortality: age (*hazard ratio* [HR]=1.08; 95% confidence interval [CI], 1.05-1.11), previous cardiovascular disease (HR=2.15; 95% CI, 1.12-4.14) and diuretic treatment (HR=3.40; 95% CI, 1.76-6.56), while the prescription of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin-receptor

Al final del artículo se relaciona a los investigadores participantes en el estudio Barbanza.

Correspondencia: Dr. J.R. González-Juanatey.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico.
Travesía Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña.
España.
Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es

Recibido el 15 de enero de 2008.

Aceptado para su publicación el 15 de julio de 2008.

antagonist had a protective effect (HR=0.48; 95% CI, 0.25-0.93). Compared with diabetics without a previous cardiovascular event, the risk of a cardiovascular event during follow-up was greater in those with a history of either ischemic heart disease (HR=2.48; 95% CI, 1.51-4.07), cerebrovascular disease (HR=2.51; 95% CI, 1.28-4.92), or peripheral vascular disease (HR=1.46; 95% CI, 0.81-2.60).

Conclusions. The increase in the risk of a cardiovascular event was similar in diabetics with ischemic heart disease and those with cerebrovascular disease. In both cases, the risk was more than double that in patients without a history of cardiovascular disease.

Key words: *Diabetes mellitus. Atherothrombosis. Prognosis. Primary care.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.
 CI: cardiopatía isquémica.
 DM: diabetes mellitus.
 ECV: enfermedad cerebrovascular.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.
 VP: enfermedad vascular periférica.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario en España y supone un importante problema de salud pública por su elevada prevalencia y las complicaciones cardiovasculares que conlleva^{1,2}, pues se calcula que la población con DM puede consumir hasta un 14% del gasto sanitario³.

En los últimos 20 años, se ha incrementado de forma espectacular el número de individuos con sobrepeso y DM, lo que se atribuye fundamentalmente a cambios en el estilo de vida de los países occidentales. Actualmente, se estima que entre el 10 y el 19% de la población española es diabética, y de ella más del 90% tiene DM2, cuya incidencia supera los 10 casos anuales cada 1.000 habitantes, por lo que se prevé que el número de diabéticos se duplique en los próximos 25 años⁴⁻⁸.

La hiperglucemia a largo plazo está directamente relacionada con microangiopatía y neuropatía y con complicaciones macrovasculares, que son más prevalentes entre los pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa, incluso antes de la aparición de la diabetes⁹⁻¹².

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de morbilidad de los diabéticos y, respecto

a la población adulta de igual edad, se incrementa 2-4 veces el riesgo de enfermedad coronaria (CI)¹³⁻¹⁷ o cerebrovascular (ECV)¹⁸⁻²¹ o morir por esa causa; por su parte, la enfermedad vascular periférica (VP), aunque infrecuente en los primeros años de evolución, en estadios avanzados tiene una prevalencia 4-5 veces la de la población no diabética^{22,23}. Además, y en cuanto a diferencias en la prevalencia, la muerte por CI es más del 50% de la mortalidad total de los diabéticos²⁴.

Los pacientes diabéticos que han sufrido alguna complicación cardiovascular muestran mayor riesgo de morbilidad y mortalidad de este origen que los diabéticos sin evento previo; en este sentido, la investigación clínico-epidemiológica disponible hasta la actualidad en diabéticos con enfermedad cardiovascular se ha limitado prácticamente a pacientes con CI²⁵, y hay muy escasa información sobre el pronóstico de los diabéticos con enfermedad clínica en otros territorios vasculares (cerebrovascular y periférico).

Se han descrito diferencias en el perfil de factores de riesgo en relación con el territorio de la manifestación clínica de la enfermedad aterotrombótica^{26,27}; así, el riesgo de nuevas complicaciones vasculares podría variar en diabéticos con CI, ECV o VP, y se dispone de muy poca información sobre el pronóstico de los diabéticos con diferentes grados de afección cardiovascular, expresados como el número de territorios vasculares en que se ha documentado una complicación sintomática; prácticamente no hay información clínica en esta área en España.

El objetivo principal de este estudio prospectivo (estudio Barbanza-Diabetes) ha sido cuantificar y comparar, en una cohorte homogénea de pacientes diabéticos, la influencia que los antecedentes de las diferentes formas de presentación clínica de la enfermedad vascular aterotrombótica (CI, ECV y VP) tienen en el riesgo de nuevas complicaciones vasculares y, de forma secundaria, definir el patrón de enfermedad cardiovascular en diabéticos, con y sin enfermedad cardiovascular clínica.

MÉTODOS

Protocolo del estudio

Se trata de un estudio multicéntrico de cohortes prospectivas (algunas de sus características han sido descritas en una publicación previa²⁸) en el que participaron como investigadores 31 médicos de atención primaria, pertenecientes a 10 centros de salud de la zona suroeste de la provincia de A Coruña. Registraron a los 1.423 pacientes que acudieron consecutivamente a sus consultas durante un periodo de 2 meses del año 2002 y cumplían los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años diagnosticados previamente de DM²⁹ que otorgaran su consentimiento expreso para participar en el estudio. Se programó un

seguimiento prospectivo de 4 años, con tres visitas intermedias para evaluar el control de factores de riesgo y tratamiento; durante ese periodo se perdieron 109 pacientes, 83 por cambio de lugar de trabajo de dos de los médicos y 26 por cambios de domicilio de los propios pacientes. Tras la recogida de datos, se realizó una auditoría interna para garantizar su calidad.

Variables analizadas

Se practicó a todos los pacientes incluidos anamnesis, exploración física y controles electrocardiográficos y bioquímicos. Se registraron sus principales características demográficas, antropométricas y clínicas, así como el tratamiento pautado.

Se consideró obesos a los pacientes con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 . La presión arterial registrada corresponde a la determinación realizada el día de la inclusión con esfigmomanómetro calibrado y revisado; tras un reposo mínimo de 5 min, se realizaron dos determinaciones, con intervalo de 5 min para calcular el valor promedio, y se definió como presión controlada valores $< 130/80$ mmHg. Por su parte, se consideró controladas la glucemia basal en ayunas con valores < 126 mg/dl y la glucohemoglobina si era $< 7\%$. Con respecto a los valores lipídicos, se consideró el control en valores < 150 mg/dl para triglicéridos, < 180 mg/dl para colesterol total y < 100 mg/dl para el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL); en lo que se refiere al colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), establecimos valores > 40 mg/dl en varones y > 50 mg/dl en mujeres. Se consideró albuminuria con valores > 30 mg/dl/24 h.

Tras 4 años de seguimiento, se analizaron los datos de mortalidad, con sus causas correspondientes, y morbilidad, considerando como tal los ingresos hospitalarios durante dicho periodo diferenciados por sus causas. La causa de la muerte se obtuvo del informe del certificado de defunción y las hospitalizaciones, del correspondiente informe de alta hospitalaria, documentos ambos que constaban en las historias clínicas de los correspondientes centros de salud.

Se agrupó a los pacientes según tuvieran o no enfermedad cardiovascular previa a la inclusión en el estudio, diferenciando, entre los primeros, a los que habían sido diagnosticados de CI, ECV, VP o habían sufrido eventos aterotrombóticos en distintos territorios. En el grupo CI se incluyó a pacientes con diagnóstico previo de angina de pecho o infarto de miocardio o que hubieran sido sometidos a un procedimiento de revascularización coronaria (percutánea y/o quirúrgica); en el grupo ECV se incluyó a los pacientes con diagnóstico previo de ictus o ataque isquémico transitorio, y en el grupo VP se incluyó a los pacientes con diagnóstico de claudicación intermitente o aneurisma de aorta abdominal o que hubieran sido sometidos a un procedimiento de revascularización de las extremidades infe-

riores (percutánea y/o quirúrgica) o cirugía de la aorta abdominal.

Análisis estadístico

Los resultados de variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas y porcentajes, y los resultados de variables cuantitativas, en forma de media \pm desviación estándar. Se hizo análisis estadístico descriptivo basado en tablas de frecuencia de variables categóricas utilizando la prueba de la χ^2 de Pearson para contrastar la significación de la relación entre variables cualitativas. Para comparar medias en grupos, se utilizó la prueba de la t de Student para muestras independientes.

La probabilidad de supervivencia durante el seguimiento se ha calculado mediante la prueba de Kaplan-Meier, utilizando el test de rangos logarítmicos para comparar las curvas entre subgrupos. Se realizó un análisis univariable, y las variables estadísticamente significativas fueron incluidas en el análisis multivariable de Cox aplicando el método «adelante condicional». Las variables que mantuvieron su significación (edad, sexo, hipertensión arterial [HTA], enfermedad cardiovascular previa, tratamiento con diuréticos, bloqueadores beta [BB], nitratos, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina [IECA] y antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II]) fueron las que finalmente se utilizaron para ajustar el modelo de Cox, y sus resultados se expresan como *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

El tratamiento estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows, en su versión 14.0. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con probabilidad de error tipo I $< 5\%$.

RESULTADOS

Características de la población estudiada

Se incluyó a 1.423 pacientes diabéticos, de los que el 8% presentaba DM1. La mitad son varones y la media de edad es 66 (intervalo, 18-97) años, significativamente mayor la de las mujeres. El 47% de los individuos estudiados son obesos; el 70%, dislipémicos, y más de la mitad tiene alguna enfermedad cardiovascular o lesión de órgano diana concomitante. Todos los factores de riesgo, excepto el tabaquismo, son más frecuentes en mujeres, mientras que en varones hay mayor presencia de enfermedad cardiovascular o lesión de órganos diana (el 58 frente al 45%; $p < 0,001$). En la tabla 1 se muestran, en función de que tengan enfermedad cardiovascular o no, las características de los pacientes, así como su tratamiento. Los diabéticos con enfermedad cardiovascular tienen mayor edad y más frecuencia de daño renal (albuminuria) que el grupo sin enfermedad vascular clínica, con elevada prevalen-

TABLA 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio Barbanza-Diabetes. Distribución en función de enfermedad cardiovascular previa

	Enfermedad cardiovascular previa						p*
	Total	Sin	CI	ECV	VP	EM	
Pacientes	1.423 (100)	1.047 (73,6)	127 (8,9)	63 (4,4)	118 (8,3)	68 (4,8)	
Varones	707 (49,7)	500 (47,8)	79 (62,2)	25 (39,6)	62 (52,5)	41 (60,3)	1b,5a
Edad (años)	65,9 ± 11,1	64,3 ± 11,7	68,9 ± 9,4	70,9 ± 8,9	68,4 ± 7,9	71,1 ± 7,9	1a,2a,3b,4a
Peso (kg)	77,4 ± 13,5	77,5 ± 13,3	76,9 ± 11,9	74,9 ± 11,4	78,9 ± 15,2	79 ± 15,7	
Talla (cm)	159,9 ± 8,8	160,2 ± 8,9	160,1 ± 8,3	157,5 ± 7,6	161,2 ± 9,1	161,6 ± 7,9	8c,9c
IMC	30,3 ± 4,8	30,2 ± 4,7	30 ± 4,2	30,3 ± 3,9	30,4 ± 5,1	30,3 ± 5,7	
Obesidad	669 (47)	498 (47,6)	56 (44,1)	33 (52,4)	51 (43,2)	31 (45,5)	
HTA	911 (64)	638 (60,9)	92 (72,4)	47 (74,6)	80 (67,8)	54 (79,4)	1c,4b
Dislipemia	995 (69,9)	730 (69,7)	84 (66,1)	47 (74,6)	77 (65,2)	57 (83,8)	7c,10c
Tabaquismo	196 (13,8)	148 (14,1)	11 (8,7)	10 (15,8)	15 (12,7)	12 (17,6)	
Albuminuria	531 (37,3)	358 (34,2)	61 (48)	19 (30,2)	56 (47,5)	37 (54,4)	1b,3c,4b,5c,9c
Diuréticos	297 (20,9)	183 (17,5)	44 (34,6)	11 (17,5)	23 (19,5)	36 (52,9)	1a,4a,5c,6c,7c,9a,10a
IECA	448 (31,5)	302 (28,8)	66 (51,9)	22 (34,9)	37 (31,4)	21 (30,9)	1a,6b,7c
ARA-II	351 (24,7)	251 (24)	20 (15,7)	21 (33,3)	36 (30,5)	23 (33,8)	5c,6c,7c
IECA y/o ARA-II	784 (55,1)	547 (52,2)	82 (64,6)	41 (65,1)	73 (61,9)	41 (60,3)	1c
Bloqueadores beta	91 (6,4)	34 (3,2)	33 (25,9)	5 (7,9)	4 (3,4)	11 (22)	1a,4a,5c,6a,10b
Antagonistas del calcio	256 (18)	131 (12,5)	68 (53,5)	15 (23,8)	14 (11,8)	28 (41,2)	1a,2c,4a,6a,10a
Antiagregantes	297 (20,9)	87 (8,3)	89 (70,1)	30 (47,6)	51 (43,2)	40 (58,8)	1a,2a,3a,4a,5c,6a
Nitratos	97 (6,8)	7 (0,7)	63 (49,6)	0	0	27 (39,7)	1a,4a,5a,6a,9a,10a
Hipolipemiantes	639 (44,9)	405 (38,7)	85 (66,9)	36 (57,1)	69 (58,4)	44 (64,7)	1a,2c,3b,4c

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CI: cardiopatía isquémica; ECV: enfermedad cerebrovascular; EM: enfermedad cardiovascular múltiple; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; Sin: sin enfermedad cardiovascular; VP: enfermedad vascular periférica.

*1: Sin frente a CI; 2: Sin frente a ECV; 3: Sin frente a VP; 4: Sin frente a EM; 5: CI frente a ECV; 6: CI frente a VP; 7: CI frente a EM; 8: ECV frente a VP; 9: ECV frente a EM; 10: VP frente a EM; a: p < 0,001; b: p < 0,01; c: p < 0,05.

Las cifras expresan media ± desviación estándar o n (%).

TABLA 2. Control de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes incluidos en el estudio Barbanza-Diabetes. Distribución en función de enfermedad cardiovascular previa

	Enfermedad cardiovascular previa, n (%)						p*
	Total	Sin	CI	ECV	VP	EM	
Pacientes	1.423 (100)	1.047 (73,6)	127 (8,9)	63 (4,4)	118 (8,3)	68 (4,8)	
PA < 130/80 mmHg	130 (14,3)	84 (13,2)	27 (29,3)	1 (2,1)	12 (15,2)	6 (10,5)	1b,5a,7c
IMC < 25	165 (11,6)	125 (11,9)	11 (8,7)	4 (6,3)	15 (12,7)	10 (14,7)	
Glucemia < 126 mg/dl	306 (21,5)	214 (20,4)	36 (28,3)	15 (23,8)	20 (16,9)	21 (30,9)	
HbA _{1c} < 7%	923 (64,9)	677 (64,7)	84 (66,1)	38 (60,3)	78 (66,1)	46 (67,6)	
CT < 180 mg/dl	278 (19,5)	17 (16,9)	44 (34,6)	10 (15,8)	27 (22,9)	20 (29,4)	1a,5c
cHDL > 40/50 mg/dl	865 (60,8)	658 (62,8)	77 (60,6)	39 (61,9)	56 (47,5)	35 (51,4)	3c
cLDL < 100 mg/dl	213 (15)	137 (13,1)	32 (25,2)	6 (9,5)	21 (17,8)	17 (25)	1b,4c,5c
Triglicéridos < 150 mg/dl	1.066 (74,9)	793 (75,7)	98 (77,2)	38 (60,3)	93 (78,8)	44 (64,7)	2c,8c

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; CI: cardiopatía isquémica; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cerebrovascular; EM: enfermedad cardiovascular múltiple; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; Sin: sin enfermedad cardiovascular; VP: enfermedad vascular periférica.

*1: Sin frente a CI; 2: Sin frente a ECV; 3: Sin frente a VP; 4: Sin frente a EM; 5: CI frente a ECV; 7: CI frente a EM; 8: ECV frente a VP; a: p < 0,001; b: p < 0,01; c: p < 0,05.

cia de HTA en todos los subgrupos. El 72,6% de los pacientes están con monoterapia antidiabética y el 4% toman tres o más fármacos; el 19,5% se administra insulina, que son más del 25% de los pacientes con enfermedad cardiovascular concomitante. Se constata una importante correlación entre HTA y tratamiento

con diuréticos (el 29,1% de los pacientes hipertensos y el 4,8% de los no hipertensos; p < 0,001).

Tal como se observa en la tabla 2, la presión arterial sólo está controlada en el 14% de los hipertensos y las cifras de glucemia basal, en el 22% de la cohorte analizada. Los diabéticos con CI mostraban mejor control de

TABLA 3. Tasas generales de mortalidad y hospitalización en el estudio Barbanza-Diabetes. Distribución en función de enfermedad cardiovascular previa

	Enfermedad cardiovascular previa, n (%)						p*
	Total	Sin	CI	ECV	VP	EM	
Pacientes	1.314 (100)	974 (74,1)	112 (8,5)	57 (4,3)	109 (8,3)	62 (4,7)	
Mortalidad bruta	81 (6,2)	50 (5,1)	12 (10,7)	5 (8,8)	9 (8,3)	5 (8,1)	1c
Causa de la muerte							
No cardiovascular	41 (50,6)	30 (60)	4 (33,3)	2 (40)	3 (33,3)	2 (40,0)	
Cardiovascular	40 (49,4)	20 (40)	8 (66,6)	3 (60)	6 (66,6)	3 (60)	
Muerte súbita	9 (11,1)	5 (10)	1 (8,3)	2 (40)	1 (11,1)	0	
Insuficiencia cardiaca	12 (14,8)	5 (10)	3 (25)	1 (20)	1 (11,1)	2 (40)	
Infarto de miocardio	8 (9,9)	5 (10)	3 (25)	0	0	0	
Ictus	4 (4,9)	2 (4)	1 (8,3)	0	1 (11,1)	0	
Otras	7 (8,6)	3 (6)	0	0	3 (33,3)	1 (20)	
Hospitalizaciones	393 (29,9)	246 (25,2)	51 (45,5)	27 (47,4)	37 (33,9)	32 (51,6)	1a,2b,4a,10c
Causa cardiovascular	179 (13,6)	92 (9,4)	34 (30,3)	12 (21,1)	20 (18,3)	21 (33,9)	1a,2c,3c,4a
Muerte y/u hospitalización	411 (31,3)	257 (26,4)	54 (48,4)	30 (52,6)	38 (34,8)	32 (51,6)	1a,2b,4a
Muerte y/u hospitalización de causa cardiovascular	234 (17,8)	130 (13,3)	41 (36,6)	16 (28,1)	24 (22)	23 (37,1)	1a,2c,3c,4a

CI: cardiopatía isquémica; ECV: enfermedad cerebrovascular; EM: enfermedad cardiovascular múltiple; Sin: sin enfermedad cardiovascular; VP: enfermedad vascular periférica.

*1: Sin frente a CI; 2: Sin frente a ECV; 3: Sin frente a VP; 4: Sin frente a EM; 10: VP frente a EM; a: $p < 0,001$; b: $p < 0,01$; c: $p < 0,05$.

presión arterial y los lípidos plasmáticos que el resto de los subgrupos, sin diferencias notables en los parámetros que reflejan el metabolismo de los hidratos de carbono.

Mortalidad y morbilidad

Después de un seguimiento medio de $44,6 \pm 10,2$ (mediana, 48,1) meses, la mortalidad total fue del 6,2%; el 49% de las muertes fue por causa cardiovascular; la tasa general de ingresos hospitalarios alcanzó el 30%. En la tabla 3 se recogen las tasas de mortalidad y de hospitalización, así como sus causas, para el conjunto de la muestra y para los subgrupos de pacientes que presentaban enfermedad cardiovascular y los que no. La mortalidad fue mayor en los subgrupos de diabéticos con enfermedad cardiovascular, en los que era más frecuente la muerte de causa cardiovascular. La combinación de muerte y hospitalización de causa cardiovascular fue significativamente mayor en los subgrupos de diabéticos con enfermedad cardiovascular que en el subgrupo sin evento cardiovascular. En este subgrupo las hospitalizaciones más frecuentes fueron de causa no cardiovascular, a diferencia de lo observado en los otros subgrupos.

La probabilidad actuarial de supervivencia a los 4 años es del 93,8%. Como muestran las curvas de Kaplan-Meier (fig. 1), la probabilidad de supervivencia es para los pacientes con diagnóstico previo de CI significativamente menor que para el grupo de diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa.

Al realizar un análisis multivariable, resultaron ser predictores independientes de mortalidad la edad, tener enfermedad cardiovascular y estar en tratamiento

con diuréticos, mientras que el tratamiento con IECA y/o ARA-II era factor protector (fig. 2).

En la tabla 4 y la figura 3, se constata que los diabéticos que han sufrido una complicación cardiovascular muestran mayor riesgo de nuevos eventos y muerte por esa causa que los que no han tenido previamente un evento, lo que muestra las diferencias entre los distintos subgrupos analizados. Los pacientes con CI muestran mayor riesgo de recurrencia de los eventos cardiovasculares en el mismo territorio, y se aprecia un comportamiento similar en los pacientes con ECV.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, el incremento del riesgo de sufrir un evento cardiovascular (muerte y/o hospitalización por causa cardiovascular) es semejante en los diabéticos con diagnóstico de CI, ECV o VP y es más del doble que en el grupo de diabéticos sin enfermedad cardiovascular clínicamente evidente. En los pacientes con CI, la recurrencia más frecuente de las complicaciones clínicas (muerte y/o nuevo evento) se produce en territorio coronario, mientras que en el grupo de diabéticos con ECV previa las complicaciones clínicas recurren de forma más frecuente en el territorio vascular cerebral. Es de destacar el incremento del riesgo de ictus que presentan los diabéticos con CI.

En nuestro conocimiento, el estudio Barbanza-Diabetes es el primero en describir el pronóstico a medio plazo (4 años) de una cohorte homogénea de diabéticos con y sin enfermedad cardiovascular clínica en España; este amplio grupo de pacientes presenta las características propias de una población costera de

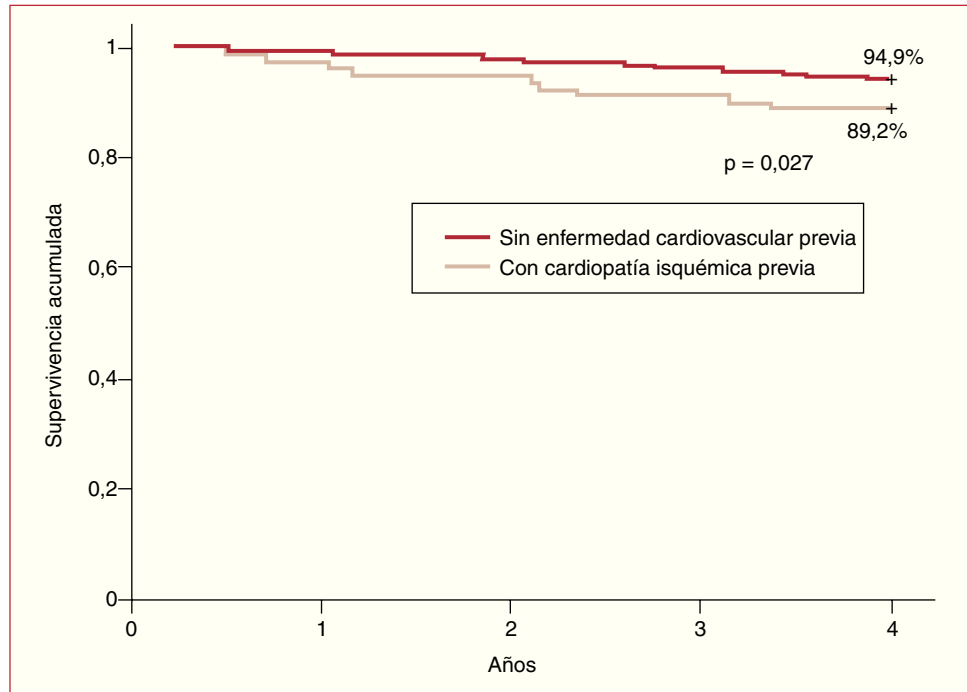


Fig. 1. Probabilidad de supervivencia en los pacientes del estudio Diabetes-Barbanza.

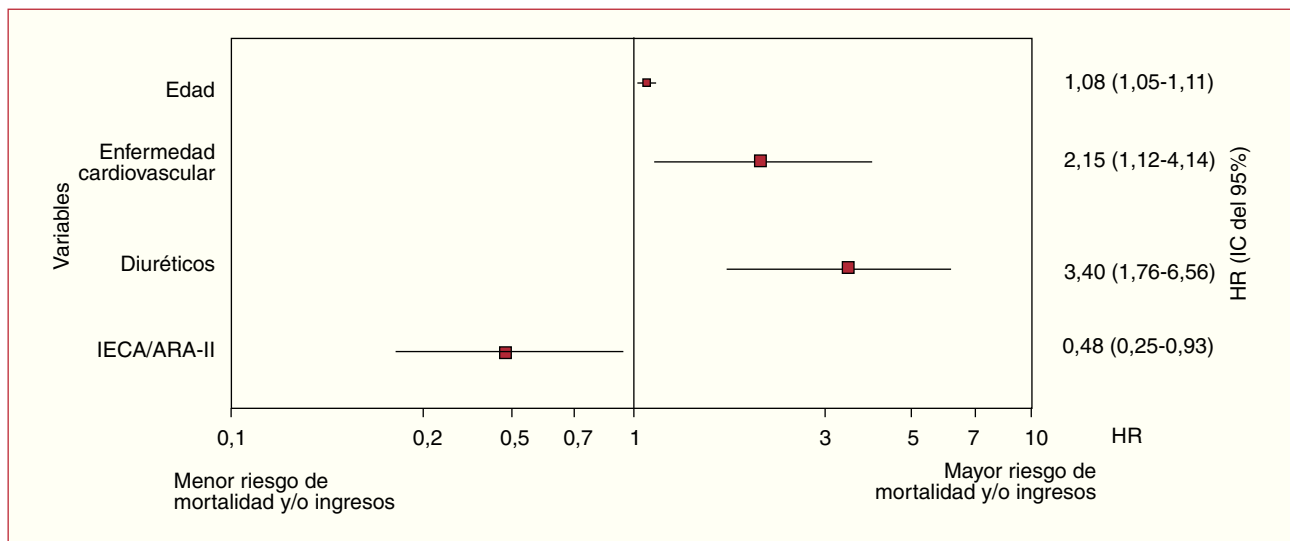


Fig. 2. Regresión de Cox. Determinantes de mortalidad en el estudio Barbanza-Diabetes. Ajustado por edad, sexo, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular previa, diuréticos, bloqueadores beta, nitratos, IECA y ARA-II. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

Galicia, caracterizada por elevada prevalencia de HTA, elevado consumo de sal y mayor incidencia de ictus que la observada en otras comunidades autónomas³⁰. Por otro lado, se describe el pronóstico de los diabéticos con las posibles formas de presentación clínica de la enfermedad vascular aterotrombótica.

Diversos estudios previos han investigado el riesgo cardiovascular de los diabéticos con y sin CI clínicamente relevante; recientemente, se analizó el pronósti-

co a medio plazo (seguimiento medio, 3 años) de un grupo de 776 diabéticos holandeses con (n = 458) y sin (n = 318) enfermedad cardiovascular clínicamente evidente, y se concluyó que, en comparación con los diabéticos sin evento previo, el índice de riesgo de una nueva complicación cardiovascular (muerte cardiovascular e ictus isquémico e infarto de miocardio no mortales) fue superior para los grupos con CI, ECV y VP (4,3, 3,8 y 4,6, respectivamente)³¹. El riesgo de com-

TABLA 4. Riesgo de eventos y mortalidad por enfermedades cardiovasculares de los pacientes incluidos en el estudio Barbanza-Diabetes. Distribución en función de enfermedad cardiovascular previa

	Enfermedad cardiovascular previa					p ^a
	Sin	CI	ECV	VP	EM	
Pacientes (n = 1.314)	974 (74,1)	112 (8,5)	57 (4,3)	109 (8,3)	62 (4,7)	
Muerte y/o ingreso de causa cardiovascular (n = 194 [14,8%])	100 (10,3)	36 (32,2)	15 (26,3)	22 (20,2)	21 (33,9)	1a,2b,3c,4a
HR (IC del 95%)	1	3,34 (2,15-5,19)	2,66 (1,41-5)	1,98 (1,15-3,39)	3,35 (1,94-5,7)	
HR (IC del 95%) ^b	1	2,48 (1,51-4,07)	2,51 (1,28-4,92)	1,46 (0,81-2,6)	2,12 (1,17-3,83)	
Muerte y/o ingreso por CI (n = 66 [5%])	27 (2,8)	26 (23,2)	3 (5,2)	3 (2,7)	7 (11,3)	1a,4b,5c,6a
HR (IC del 95%)	1	8,81 (4,70-16,5)	1,81 (0,42-7,73)	0,93 (0,22-3,97)	4,68 (1,88-11,65)	
HR (IC del 95%) ^b	1	6,01 (2,92-12,38)	1,97 (0,45-8,67)	0,76 (0,18-3,29)	3,53 (1,35-9,19)	
Muerte y/o ingreso por ECV (n = 43 [3,3%])	18 (1,8)	8 (7,1)	8 (14)	5 (4,6)	4 (6,4)	1b,2a
HR (IC del 95%)	1	4,29 (1,63-11,3)	8,39 (3,19-22,07)	2,85 (0,93-8,75)	3,59 (1,02-12,6)	
HR (IC del 95%) ^b	1	2,45 (0,80-7,45)	5,58 (1,88-16,53)	1,84 (0,51-6,61)	2,43 (0,66-8,89)	

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CI: cardiopatía isquémica; ECV: enfermedad cerebrovascular; EM: enfermedad cardiovascular múltiple; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; Sin: sin enfermedad cardiovascular; VP: enfermedad vascular periférica.

^a1: Sin frente a CI; 2: Sin frente a ECV; 3: Sin frente a VP; 4: Sin frente a EM; 5: CI frente a ECV; 6: CI frente a VP; a: p < 0,001; b: p < 0,01; c: p < 0,05.

^bAjustado por edad, sexo, HTA, enfermedad cardiovascular previa, diuréticos, bloqueadores beta, nitratos, IECA y ARA-II.

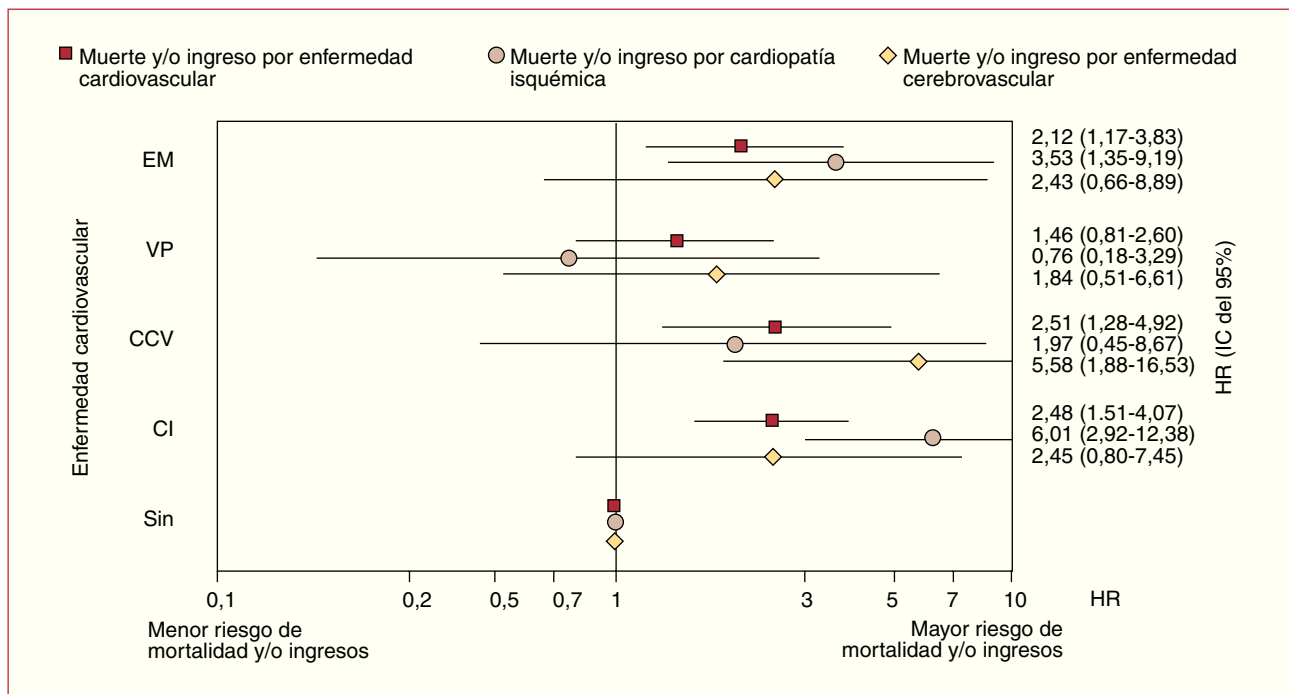


Fig. 3. Riesgo de eventos y mortalidad por distintas causas cardiovasculares (enfermedad cardiovascular, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular), según los pacientes tuvieran enfermedad cardiovascular previa. Ajustado por edad, sexo, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular previa, diuréticos, bloqueadores beta, nitratos, IECA y ARA-II. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CI: cardiopatía isquémica; ECV: enfermedad cerebrovascular; EM: enfermedad cardiovascular múltiple; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; Sin: sin enfermedad cardiovascular; VP: enfermedad vascular periférica.

plicaciones cardiovasculares durante el seguimiento fue mayor para los diabéticos de nuestro estudio, tanto con como sin enfermedad cardiovascular; sin embargo, es preciso tener en cuenta que en la cohorte holan-

desa sólo se incluyeron mortalidad y episodios no mortales de ictus e infarto de miocardio, mientras que nosotros incluimos el conjunto de hospitalizaciones de causa cardiovascular.

Por otro lado, respecto a los resultados de nuestro estudio, el riesgo observado en la mencionada cohorte de diabéticos holandeses fue sólo ligeramente superior para los grupos con CI y ECV y más del doble en el grupo de diabéticos con VP. Las diferencias en las características de los pacientes podrían justificar dichas discrepancias, pues el estudio Barbanza-Diabetes incluyó una serie consecutiva de pacientes diabéticos visitados por médicos de asistencia primaria, mientras que la serie holandesa está constituida por un grupo de diabéticos referidos para consulta a un hospital universitario; además, las diferencias en la contabilización de las hospitalizaciones puede también haber condicionado estas discrepancias.

Los resultados de un estudio, que analizó el pronóstico a 10 años para un grupo de diabéticos con enfermedad cardiovascular (CI, ECV o VP), muestran que su riesgo de complicaciones cardiovasculares era 6 veces el de los individuos sin DM ni enfermedad cardiovascular³².

En nuestro estudio se describen las características de las recurrencias en pacientes diabéticos con diferentes formas de presentación clínica de la enfermedad cardiovascular aterotrombótica. Aunque en los pacientes con CI y ECV el mayor riesgo de recurrencia de la complicación clínica es en el mismo territorio vascular, merece destacarse que los diabéticos con CI presentan durante el seguimiento un riesgo de sufrir ictus mayor que el de evento isquémico miocárdico para los diabéticos con ECV previa. Aunque debido al escaso número de pacientes incluidos en cada grupo estos resultados deben interpretarse con cierta cautela, que sepamos es la primera vez que se describe el patrón de recurrencia de la enfermedad cardiovascular en diabéticos con enfermedad vascular previa; éste indica, en línea con la recomendaciones de las guías de práctica clínica, la necesidad de buscar enfermedad vascular asintomática en otros territorios, en especial ECV, en pacientes con CI^{33,34}.

En cierta medida, nuestros resultados coinciden con los observados en un gran registro comunitario internacional (Registro REACH) que incluyó 68.236 pacientes con enfermedad vascular clínica (CI, ECV o VP) y 12.422 pacientes de alto riesgo cardiovascular sin enfermedad clínica (al menos tres factores de riesgo de aterotrombosis). En un seguimiento de 1 año, la recurrencia más frecuente en los pacientes con ECV y CI fue en el mismo territorio vascular. Al finalizar dicho periodo de seguimiento, los que murieron por causa cardiovascular, sufrieron ictus o infarto de miocardio no mortal o necesitaron hospitalización por un evento aterotrombótico fueron el 5,3% de los pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular, el 15,2% de los pacientes con CI, el 14,5% del grupo con ECV y el 21,1% del grupo con VP³⁵.

En nuestra serie se observa que la edad, tener enfermedad cardiovascular y seguir tratamiento con diuréticos

son determinantes de la mortalidad independientes. Los primeros dos son factores identificados en la práctica totalidad de los registros sobre enfermedades cardiovasculares, y el tratamiento con diuréticos probablemente indique, por un lado, la influencia de la insuficiencia cardíaca y, por otra, la necesidad de un mayor número de fármacos para controlar una HTA más evolucionada.

Merece un comentario especial el papel protector del tratamiento basal con bloqueo del sistema renina-angiotensina (IECA y/o ARA-II); se confirma, en un registro de la práctica real, que el uso de estos compuestos se relaciona con un mejor pronóstico, tal como se observa en distintos ensayos clínicos (MicroHOPE³⁶, BENEDICT³⁷, IDNT³⁸, IRMA-II³⁹, RENAAL⁴⁰) con diabéticos. En nuestro conocimiento, es la primera vez que se describe este hecho en un registro de pacientes diabéticos, y nuestros datos refuerzan las actuales recomendaciones de las guías de práctica clínica, en las que el bloqueo del sistema renina-angiotensina es uno de los pilares de la estrategia terapéutica.

Limitaciones del estudio

Que se trate de un registro en el que los médicos directamente responsables de los pacientes realizan y registran el diagnóstico de DM, otros factores de riesgo y enfermedad cardiovascular concomitante, las características del tratamiento y las complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento, es un elemento de calidad a destacar. Sin embargo, hubo más de un 7% de pérdidas durante el seguimiento, lo que podría tener cierta influencia en los resultados, aunque es similar a lo descrito en registros poblacionales de enfermedades cardiovasculares.

De la mayoría de los pacientes, no se registraron los posibles cambios en la estrategia terapéutica durante el seguimiento, que, además del tratamiento inicial, podría haber influido de algún modo en el pronóstico, aunque ésta es una limitación de la práctica totalidad de los registros sobre riesgo y enfermedad cardiovascular.

Es posible que durante el seguimiento algún paciente sufriese alguna complicación cardiovascular que no haya requerido hospitalización, lo que podría hacer que se subestimase el riesgo cardiovascular de nuestra población.

El papel protector de los IECA/ARA-II observado en nuestra cohorte de pacientes tiene la limitación metodológica de observaciones clínicas derivadas de registros, aunque se dispone de cierto número de ensayos clínicos, previamente referidos, que demuestran este hecho.

Finalmente, es posible una subestimación de la mortalidad en nuestro estudio, ya que algún paciente con pérdida de seguimiento pudo haber fallecido.

CONCLUSIONES

En este estudio, que analiza el pronóstico a medio plazo de una población diabética con enfermedad cardiovascular clínica de una única área geográfica, se observa que la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares son similares con independencia del territorio vascular afectado (CI, ECV o VP), y se describe que el patrón de recurrencia de la enfermedad vascular clínica en cada grupo es más frecuente en el mismo territorio vascular. Por otro lado, el tratamiento con fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (IECA y ARA-II) se relacionó de forma independiente con mejor pronóstico, hecho que debe interpretarse con cierta cautela al proceder de un registro de pacientes y no de un ensayo clínico.

Nuestros resultados indican que es preciso mejorar la implementación de las recomendaciones de las guías en la práctica clínica, tanto en la evaluación diagnóstica como en el cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas.

Investigadores del grupo Barbanza

J.M. Fernández-Villaverde, G. Allut-Vidal, J. Domínguez-López, J.L. Gómez-Vázquez, V. Parga-García, P. de Blas-Abad, C. Pastor-Benavent, A. Fernández-Seoane, R. de la Fuente-Mariño, J. Maestro-Saavedra, A. Ramos-González, M.J. Alvear-García, M.A. Pérez-Llamas, M.J. Eiris-Cambre, R. Besada-Gesto, C. de Frutos-de Marcos, M.C. Caneda-Villar, J.A. Santos-Rodríguez, M. Lado-López, V. Turrado-Turrado, L. Vaamonde-Mosquera, A. Lado-Llerena y A. Nores-Lorenzo.

BIBLIOGRAFÍA

- González-Juanatey JR, Alegría-Ezquerro E, García-Acuña JM, González-Maqueda I, Lozano JV. Impacto de la diabetes en las enfermedades cardíacas en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:686-91.
- González-Clemente JM, Palma S, Arroyo J, Vilardell C, Caixás A, Jiménez-Palop O, et al. ¿La diabetes mellitus es un equivalente de riesgo coronario? Resultados de un metaanálisis de estudios prospectivos. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1167-76.
- Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economics costs of diabetes in the United States in 2002. *Diabetes Care*. 2003;26:917-32.
- Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43:33-40.
- De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian population —comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. *The Guía Study*. *Diabet Med*. 2001;18:235-41.
- Soriguer-Escofet F, Esteva I, Rojo-Martínez G, Ruiz-de-Adana S, Catalá M, Merelo MJ, et al. Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in Southern Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;56:213-20.
- Masiá R, Sala J, Rohlfs I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:261-4.
- Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:352-5.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- Hu FB, Stamper MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1129-34.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
- Laakso M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Med*. 1996;28:415-8.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:421-31.
- Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:937-42.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
- Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol*. 1988;128:116-23.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:312-8.
- Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke*. 1996;27:63-8.
- Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care*. 1999;22:1077-83.
- Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*. 1995;91:1472-9.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570-81.
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:14-21.
- Dale AC, Nilsen TI, Vatten L, Midthjell K, Wiseth R. Diabetes mellitus and risk of fatal ischaemic heart disease by gender: 18 years follow-up of 74914 individuals in the HUNT 1 Study. *Eur Heart J*. 2007;28:2924-9.
- Manzano L, Mostaza JM, Suárez C, Cairols M, Redondo R, Valdivielso P, et al. Modificación de la estratificación del riesgo vascular tras la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes sin enfermedad arterial conocida. Estudio MERITO. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:241-6.
- Manzano L, García-Díaz JD, Gómez-Cerezo J, Mateos J, Del Valle FJ, Medina-Asensio J, et al. Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:647-9.

28. González-Juanatey JR, Mazón-Ramos P, Allut-Vidal G, Pérez-Llamas M, Blanco-Rodríguez R, Pastor-Benavent MC, et al. Control of vascular and renal risk factors in diabetic patients. Results of the Barbanza Diabetes Educational Programme. *Eur J Gen Pract.* 2004;10:109-10.
29. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care.* 2002;25 Suppl 1:1-147.
30. Muñoz J, López-Rodríguez I, Gabriel-Sánchez R, Juane R, Montiel-Carracedo MD, López-Quintela A, et al. Evidencia de presiones arteriales más elevadas en niños y adolescentes del interior rural de Galicia que en otras localizaciones en España. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:823-31.
31. Gorter PM, Visseren FLJ, Algra A, van der Graaf Y. The impact of site and extent of clinically evident cardiovascular disease and atherosclerotic burden on new cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes. The SMART study. *Diabet Med.* 2007;24:1352-60.
32. Becker A, Bos G, De Vegt F, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J.* 2003;24:1406-13.
33. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007;9 Suppl C:3-74.
34. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2007. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 1:1-103.
35. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2007;297:1197-206.
36. 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.
37. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-51.
38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-60.
39. Parving HH, Lehner H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8.
40. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.