

Diabetes y enfermedades cardiovasculares (V)

Prevención y tratamiento de la cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus

Héctor Bueno

Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La incidencia de enfermedades cardiovasculares entre los pacientes con diabetes mellitus es tan alta que actualmente se define como un equivalente de enfermedad cardiovascular. Además, los diabéticos que desarrollan episodios coronarios agudos tienen un riesgo mucho mayor tanto a corto como a largo plazo, por lo que las medidas de prevención primaria y secundaria son de importancia capital en este grupo de población.

Existe una amplia evidencia de que los tratamientos farmacológicos de prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica son mucho más eficaces en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Este artículo revisa las evidencias que hay sobre la utilidad de los tratamientos farmacológicos de prevención cardiovascular en los diabéticos para defender una estrategia agresiva de prevención cardiovascular farmacológica. Todo diabético sin enfermedad cardiovascular conocida debe recibir tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, estatinas y, en casos de riesgo, aspirina a bajas dosis.

Cuando desarrollan síndromes coronarios agudos, los diabéticos se benefician en mayor grado de un tratamiento antitrombótico intensivo asociado a la aspirina, con clopidogrel o inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en los casos sin elevación de ST y con fibrinólisis cuando presentan elevación de ST.

Los diabéticos con enfermedad coronaria, particularmente aquellos con infarto de miocardio previo, deberían ser tratados siempre que no presenten contraindicaciones con aspirina, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y estatinas, independientemente de los niveles de lípidos, la función ventricular izquierda o la presencia de insuficiencia cardíaca.

Palabras clave: Diabetes. Cardiopatía isquémica. Infarto de miocardio. Prevención primaria. Prevención secundaria.

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. H. Bueno.
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.
Correo electrónico: hecbueno@jet.es

Prevention and Treatment of Ischemic Heart Disease in Patients with Diabetes Mellitus

The incidence of cardiovascular diseases among diabetic patients is so high that diabetes mellitus is currently defined as a cardiovascular disease equivalent. Furthermore, diabetic patients who develop acute coronary syndromes have a poorer short-term and long-term prognosis, so primary and secondary preventive measures are critically important in this population subgroup.

There is substantial evidence that pharmacological therapy for primary and secondary cardiovascular prevention is more effective in diabetic patients than in non-diabetics. This article reviews the evidence of the efficacy of pharmacological prevention therapies in diabetic patients in favor of an aggressive pharmacological preventive strategy. Every diabetic patient without known cardiovascular disease should be treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins. High-risk patients should also receive low-dose aspirin.

Compared with non-diabetics, diabetic patients who develop acute coronary events benefit more from the addition of intensive antithrombotic therapy to aspirin treatment. Diabetic patients presenting with non-ST segment elevation syndromes have better outcomes when treated with clopidogrel or glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, and diabetics presenting with ST-segment elevation or left bundle-branch block have a greater survival benefit when given thrombolytic therapy compared with non-diabetic patients.

Unless formal contraindications are present, diabetic patients with ischemic heart disease, particularly those with previous myocardial infarction, should always be treated with aspirin, betablockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and statins, regardless of lipid levels, left ventricular systolic function or the presence of congestive heart failure.

Key words: Diabetes. Ischemic heart disease. Myocardial infarction. Primary prevention. Secondary prevention.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.
 CI: cardiopatía isquémica.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación de ST.
 DM: diabetes mellitus.
 HTA: hipertensión arterial.
 IECA: inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina.
 FRCV: factor de riesgo cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

Aunque en esta revisión utilizaré el término diabetes mellitus (DM) de manera genérica, debo aclarar que la mayor parte de la evidencia obtenida en la investigación clínica que relaciona la incidencia de enfermedades cardiovasculares, su evolución, pronóstico y prevención con la DM se ha desarrollado en pacientes con DM tipo 2. Ésta aparece a una edad más avanzada que la DM tipo 1 y su prevalencia es mucho mayor, por lo que es la forma de diabetes más comúnmente valorada en el ámbito clínico cardiológico. Sin embargo, es importante reseñar que la mayoría de las recomendaciones realizadas para los pacientes con DM tipo 2 es aplicable a los pacientes con DM tipo 1.

Diabetes mellitus y riesgo de enfermedad coronaria

La principal causa de muerte en los diabéticos es la enfermedad cardiovascular, particularmente la cardiopatía isquémica (CI). De hecho, el riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares que tienen los pacientes con DM es tan elevado que su pronóstico se equipara al de los individuos sin diabetes que previamente han presentado un infarto agudo de miocardio (IAM)¹, por lo que ya en muchos ámbitos se considera la diabetes como un equivalente de enfermedad cardiovascular establecida²⁻⁵. Por este motivo, las intervenciones de prevención primaria en el paciente diabético adquieren una especial importancia, destacando tanto las medidas dirigidas al control del trastorno metabólico de la diabetes, como las orientadas a controlar los demás factores de riesgo cardiovascular, frecuentemente asociados. Las medidas de prevención primaria deben ser higienicodietéticas (comenzando por el control adecuado de la dieta y del sobrepeso, la realización de ejercicio físico moderado frecuente y la supresión absoluta del consumo de tabaco)⁶⁻⁹ y farmacológicas. Una vez iniciadas las medidas no farmacológicas, debe valorarse el tratamiento farmacológico para la prevención

del desarrollo de enfermedades cardiovasculares en los pacientes diabéticos (tabla 1).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL PACIENTE DIABÉTICO SIN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (PREVENCIÓN PRIMARIA)

Control de la glucemia

Aunque se ha demostrado que el control estricto de la glucemia mejora la enfermedad microvascular, su efecto sobre la enfermedad macrovascular no es tan obvio. Varios estudios de intervención farmacológica no han demostrado un marcado efecto sobre la aparición de episodios cardiovasculares^{10,11}. En uno de los estudios más importantes, el UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), el tratamiento intensivo de la hiperglucemia con una sulfonilurea o con insulina en 2.729 pacientes con DM tipo 2 de reciente diagnóstico produjo únicamente una reducción no significativa en la incidencia de IAM (16%; $p = 0,052$), que fue más marcada entre los 342 diabéticos obesos que recibieron tratamiento con metformina (39%; $p = 0,01$)¹⁰. Un reciente metaanálisis estimó en 13% (IC del 95%, -1-26%) la reducción de riesgo de desarrollar episodios cardiovasculares (mortalidad total, mortalidad cardiovascular, IAM no letal y accidente cerebrovascular [ACV]) asociado a las intervenciones farmacológicas para conseguir un control estricto de la glucemia en pacientes diabéticos¹². Por tanto, aunque para la prevención de las complicaciones microvasculares de la diabetes es imprescindible un control estricto de la glucemia con intervenciones de tipo multifactorial que incluyan dieta, ejercicio físico y tratamiento farmacológico, estas medidas son necesarias pero no suficientes para la prevención de la enfermedad macrovascular.

Control de los valores lipídicos

Las alteraciones lipídicas más frecuentes en los diabéticos son la hipertrigliceridemia y los valores bajos

TABLA 1. Objetivos terapéuticos del tratamiento preventivo en el paciente diabético sin enfermedad cardiovascular

Control de la glucemia	HbA _{1c} < 7% Glucemia 2 h posprandial < 200 mg/dl
Supresión del tabaquismo	
Control de la obesidad	
Control de la TA	TA < 135/85 mmHg TA < 125/75 mmHg si proteinuria > 1 g/dl
Control de los valores de lípidos	cLDL < 100 mg/dl Triglicéridos < 150 mg/dl

TABLA 2. Indicaciones actuales de tratamiento farmacológico preventivo en el paciente diabético sin enfermedad cardiovascular

	Situación	Indicación	Fármaco	Observaciones
Tratamiento antihipertensivo	Presión arterial > 135/85 mmHg	Siempre	IECA Diurético a dosis baja	Si proteinuria + Si proteinuria -
Tratamiento hipolipemiente	cLDL \geq 130 mg/dl	Siempre	Estatina	
	cLDL 100-129 mg/dl	Si > 1 FRCV	Estatina	
	Triglicéridos > 400 mg/dl	Siempre	Estatina Fibrato	Si cLDL > 100 mg/dl Si cLDL normal
	Triglicéridos 200-400 mg/dl	Si > 1 FRCV	Estatina Fibrato	Si cLDL > 100 mg/dl Si cLDL normal
Tratamiento antitrombótico	Edad > 55 años	Si > 1 FRCV	Aspirina 75-150 mg/día	Indicación clase IIA

FRCV: factor de riesgo cardiovascular.

de colesterol HDL (cHDL). Los valores de LDL no suelen ser diferentes en los diabéticos comparados con los no diabéticos, pero los valores de colesterol no HDL (VLDL + LDL) sí suelen estar elevados en éstos. El control glucémico mejora los valores de lípidos en el paciente diabético, aunque no siempre produce un control adecuado del perfil lipídico. Dado que, por un lado, un control óptimo de la glucemia se obtiene en una proporción minoritaria de los pacientes y, por otro lado, el riesgo de desarrollar enfermedad macrovascular es muy alto, no se debe esperar mucho para iniciar el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia. La mayor parte de la información de que disponíamos acerca de la prevención primaria farmacológica en pacientes con DM proviene del análisis *post hoc* de los pequeños subgrupos de diabéticos incluidos en alguno de los grandes estudios de prevención primaria. El estudio AFCAPS/TexCAPS incluyó a 394 diabéticos (6%) y fue diseñado para comprobar si la administración de lovastatina durante al menos 5 años era capaz de reducir la incidencia de un primer episodio coronario mayor (IAM no letal, angina inestable o muerte súbita) en individuos sin enfermedad cardiovascular conocida con valores promedio de colesterol total y LDL y valores bajos de cHDL. La reducción en la incidencia de episodios coronarios fue superior en los diabéticos (43%) que la observada en todo el grupo (37%), aunque no alcanzó significación estadística¹³. En el Helsinki Heart Study, el tratamiento con gemfibrocilo también se asoció a una reducción en la incidencia de CI en los diabéticos que no alcanzó significación estadística¹⁴.

La evidencia más importante acerca de la prevención primaria con hipolipemiantes en los diabéticos proviene de un estudio recientemente concluido. El estudio HPS (Heart Protection Study), cuyos resultados se presentaron en el Congreso de la American Heart Association (AHA) de 2001 y en el que se distribuyó de forma aleatoria a 20.536 pacientes con alto riesgo de padecer enfermedad coronaria y sin indicación cla-

ra de tratamiento hipocolesterolemia a recibir 40 mg de simvastatina, un cóctel de vitaminas antioxidantes, ambas o placebo, demostró una reducción significativa en la mortalidad global de 12% (12,9 frente a 14,6%) y en la mortalidad cardiovascular de 17% (7,7 frente a 9,2%), así como una reducción de 24% (19,9 frente a 25,4%) en la incidencia de episodios cardiovasculares agudos (coronarios, ACV y revascularización coronaria) en el grupo de pacientes asignado a simvastatina. Este beneficio fue máximo en aquellos que presentaban enfermedad coronaria previa. Entre los pacientes sin enfermedad coronaria previa, los diabéticos fueron los que obtuvieron mayor beneficio, observándose una reducción relativa de riesgo de aparición de episodios cardiovasculares similar a la de los pacientes con enfermedad coronaria conocida (R. Collins, datos no publicados)¹⁵.

Pese a que la evidencia de su publicación era escasa hasta la fecha, es importante el consenso en los documentos de recomendaciones de las principales sociedades científicas. Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la hiperlipemia de la American Diabetes Association, la AHA y el tercer informe del National Cholesterol Education Program (NCEP III) establecen para todo diabético el objetivo terapéutico común de alcanzar valores de cLDL < 100 mg/dl, y recomiendan el inicio de medidas higienicodietéticas como dieta, ejercicio físico y control de peso, en todos los pacientes que los superen³⁻⁵. El umbral indiscutido para el inicio del tratamiento farmacológico en el paciente diabético sin enfermedad cardiovascular se establece con valores de cLDL 130 mg/dl^{3,4}, mientras que se considera opcional entre 100 y 129 mg/dl^{3,5} (tabla 2). La prioridad en el tratamiento de las dislipemias en los diabéticos debe ser: a) reducir los valores elevados de LDL; b) elevar los valores de HDL, y c) reducir los valores de triglicéridos⁴. El inicio del tratamiento farmacológico debe realizarse con estatinas a dosis moderadas como primera elección. En segundo lugar, se recomienda valorar el uso de fibratos o de se-

cuestradores de los ácidos biliares, y recurrir al tratamiento combinado cuando la monoterapia no sea capaz de controlar la dislipemia³⁻⁵.

No se tiene un buen conocimiento del efecto del tratamiento de la hipertrigliceridemia, si bien se recomienda tratamiento farmacológico en los diabéticos sin enfermedad cardiovascular cuando presentan hipertrigliceridemia grave (> 400 mg/dl), si no tienen otros factores de riesgo asociados, y cuando es moderada (> 200 mg/dl), si tienen algún otro factor de riesgo. Una estatina será el fármaco de elección en caso de asociarse a valores elevados de cLDL, y un fibrato en caso de ser aislada (tabla 2)⁴.

Tratamiento de la hipertensión arterial

El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (HTA) previene la aparición de enfermedad cardiovascular en la población general. La disminución de las cifras de tensión arterial en individuos hipertensos se asocia a una reducción en la mortalidad y en la incidencia de episodios cardiovasculares. Numerosos estudios han demostrado que el beneficio del tratamiento es superior en los hipertensos diabéticos que en los no diabéticos, observación realizada con diferentes regímenes y grupos terapéuticos como los diuréticos, antagonistas del calcio e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)¹⁶⁻¹⁸. En el Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial, el tratamiento con nitrendipino produjo una reducción de 41% (IC del 95%, -9-69%) en la mortalidad total y de 70% (IC del 95%: 19-89%) en la mortalidad cardiovascular entre los 492 diabéticos con hipertensión sistólica, mientras que esa reducción era de 8 y 16%, respectivamente, en los no diabéticos (p = NS)¹⁷. El estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), basado en el tratamiento de la HTA sistólica con clortalidona a dosis bajas en 4.736 pacientes mayores de 60 años, mostró una reducción a los 5 años del 34% en la incidencia de episodios cardiovasculares mayores de similar magnitud en diabéticos que en no diabéticos, sin un efecto significativo sobre la mortalidad total. Se observó, sin embargo, una reducción más marcada de los episodios isquémicos coronarios (56%) y de los IAM (54%; p < 0,05 en ambos) entre los 583 pacientes diabéticos que en los no diabéticos (19 y 23%; p = NS en ambos)¹⁶.

Los estudios que han evaluado la importancia de la intensidad del tratamiento antihipertensivo comparando opciones terapéuticas de mayor y menor agresividad para el control de la tensión han demostrado que el control estricto de la tensión produce mayores beneficios que un control menos estricto¹⁷⁻¹⁹. El estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) distribuyó a 18.790 pacientes hipertensos de forma aleatoria a tres estrategias progresivamente más estrictas de control, basadas en la tensión arterial diastólica (90, 85 y

80 mmHg, respectivamente). Entre los 1.501 pacientes diabéticos incluidos se observó una reducción progresiva de los episodios cardiovasculares mayores conforme más estricto era el control de la tensión arterial diastólica. Más aún, los diabéticos asignados al grupo de mejor control de la tensión (diastólica 80 mmHg) presentaron una mortalidad cardiovascular tres veces inferior a la que presentaron los otros dos grupos¹⁸. El UKPDS, en su rama de estudio del control de la HTA, demostró en el grupo de control estricto de la tensión una reducción significativa en el objetivo compuesto de mortalidad y complicaciones relacionadas con la diabetes (24%), así como en la mortalidad dependiente de la diabetes (32%), ACV (44%), insuficiencia cardíaca (56%) y complicaciones microvasculares (37%), frente al grupo de control menos estricto, beneficio que se obtuvo incluso en rangos de tensión arterial considerados normales²⁰.

Todos estos datos indican que la reducción de la presión arterial *per se* mejora el pronóstico cardiovascular del enfermo diabético y que el beneficio es mayor cuanto más estricto es el control de la tensión arterial. Por este motivo, el umbral de tensión arterial para iniciar el tratamiento farmacológico es menor en el diabético que en el no diabético (tabla 1). Las recomendaciones actuales del sexto informe del Joint National Committee (JNC-VI) señalan que los diabéticos con cifras de presión arterial > 130/85 deben recibir tratamiento farmacológico²¹. Sin embargo, cabe preguntarse si el efecto beneficioso es igual con todos los fármacos antihipertensivos. En el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) se interrumpió el brazo de tratamiento con doxazosina porque se asoció a un incremento de más del doble en la incidencia de insuficiencia cardíaca y del 24% en los episodios cardiovasculares en comparación con el grupo tratado con clortalidona, tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos²². En el estudio ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes), que asignó de forma aleatoria a 470 diabéticos no insulino dependientes con HTA a recibir tratamiento con nisoldipino o enalapril, el brazo de nisoldipino fue interrumpido prematuramente debido a que se detectó una incidencia mayor de IAM letal y no letal en esos pacientes (RR ajustado = 4,2; IC del 95%, 1,8-10,1)^{23,24}. Un reciente metaanálisis ha confirmado estos resultados y demuestra que el uso de antagonistas del calcio en pacientes diabéticos comparado con otros antihipertensivos se asocia a un incremento significativo del 55% en la incidencia de IAM y del 44% en los episodios cardiovasculares mayores²⁵. En el estudio CAPPP (Captopril Prevention Project), en el que se comparó el tratamiento de la HTA con captopril o con terapia convencional en 10.985 pacientes, 572 de ellos diabéticos, no se observó ningún beneficio del captopril entre los pacientes no diabéticos, mientras que en éstos el trata-

miento con captopril se asoció a una reducción del 46% en la mortalidad total (IC del 95%, 4-54%) y del 66% en la incidencia de IAM (IC del 95%, 33-83%)²⁶. En el estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), que ha analizado específicamente la evolución de los 1.195 pacientes diabéticos e hipertensos con signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda tratados con losartán o atenolol durante un promedio de 4,7 años, se ha encontrado una reducción del 27% (IC del 95%, 5-43%) en el objetivo primario (muerte cardiovascular, IAM o ACV) en los pacientes tratados con losartán comparados con los que recibieron atenolol, a expensas principalmente de una reducción del 38% (IC del 95%, 8-59%) en la mortalidad cardiovascular, junto a una reducción no significativa en la incidencia de ACV (22%) y de IAM (19%), a lo que se añadió también una reducción significativa del 40% en la mortalidad total y del 43% en la incidencia de insuficiencia cardíaca²⁷. Por tanto, parece que el uso de IECA y, probablemente, de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se asocia de manera específica en los diabéticos a un beneficio superior al obtenido con otros antihipertensivos. Sin embargo, hay que señalar que en los estudios referidos una alta proporción de los pacientes recibieron tratamiento concomitante con diuréticos, y que en la práctica clínica la mayoría de los diabéticos hipertensos requiere dos o más antihipertensivos para su control.

De acuerdo con el JNC-VI, los diabéticos de tipo 1 o 2 con cifras de TA > 130/85 y proteinuria deben recibir tratamiento farmacológico con un IECA, mientras que se recomienda el uso de diuréticos a dosis bajas en los diabéticos de tipo 2 sin proteinuria (tabla 2), asimismo debe evitarse el uso de bloqueadores beta y diuréticos a dosis altas²¹. Sin embargo, estudios publicados después de 1997, cuando fueron elaboradas estas recomendaciones, sugieren que el beneficio de los IECA se extiende a los pacientes sin proteinuria. En el estudio Micro-HOPE²⁸, un subestudio predefinido del estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators) en el que se distribuyó de forma aleatoria a 3.577 pacientes diabéticos sin proteinuria clínica, insuficiencia cardíaca ni disfunción sistólica ventricular izquierda a recibir placebo o 10 mg/día de ramipril, el grupo tratado presentó una incidencia significativamente menor del objetivo compuesto (reducción de riesgo del 25%) y de todos sus componentes individuales, infarto de miocardio (22%), ACV (33%) y muerte cardiovascular (37%). También se observó una reducción significativa en la mortalidad total (24%) y en la incidencia de insuficiencia cardíaca de cualquier grado (20%) y de nefropatía franca (24%). Este efecto beneficioso se observó con una reducción al final del estudio de únicamente 1,9 mmHg de presión sistólica y 3,3 mmHg en la presión diastólica, y lo mostraron en algún grado todos

los subgrupos de pacientes diabéticos, aunque fue más marcado en aquellos con control dietético de la hiperglucemia y con microalbuminuria presente al inicio del estudio y en los que tenían enfermedad cardiovascular previa (prevención secundaria). El beneficio máximo se observó en los pacientes con diabetes tipo 1, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística por ser un grupo muy reducido de pacientes²⁸. Un reciente metaanálisis sí confirma que el tratamiento con IECA en diabéticos tipo 1 normotensos con microalbuminuria reduce la progresión a macroalbuminuria y aumenta la probabilidad de regresión a normoalbuminuria de manera independiente al control de la tensión arterial²⁹. El estudio IRMA II (Irbesartan in Patients with type II Diabetes and Microalbuminuria Study) demostró en 590 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y microalbuminuria que el tratamiento con 300 mg/día de irbesartán era capaz de enlentecer la evolución de la disfunción renal en comparación con placebo o con irbesartán a dosis más bajas, aunque sin efectos sobre la mortalidad o las complicaciones cardiovasculares³⁰. En los pacientes diabéticos que ya presentan proteinuria, dos recientes estudios –RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) realizado con losartán, y el IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) con irbesartán– demuestran que los antagonistas de los receptores de la angiotensina tienen un efecto protector a nivel renal aunque de nuevo sin evidencia de beneficios en términos de mortalidad o complicaciones cardiovasculares^{31,32}. Todos estos datos sugieren que los fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina-aldosterona son superiores a los demás antihipertensivos tanto en la prevención de la disfunción renal como de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con DM. Por tanto, es muy probable que el tratamiento de elección en el diabético con tensión arterial superior al umbral señalado (130/85 mmHg) deba incluir siempre un IECA, independientemente de la presencia de proteinuria. Sin embargo, tras los resultados del estudio Micro-HOPE, la indicación de IECA debe extenderse incluso a todo paciente diabético con otro factor de riesgo, independientemente de sus cifras de tensión arterial.

Tratamiento antitrombótico

En el Physicians' Health Study, aunque el uso de 325 mg a días alternos de aspirina no redujo la mortalidad, sí causó una reducción más importante del riesgo de IAM en los diabéticos (61%) que en los no diabéticos (40%)³³. El estudio HOT distribuyó de forma aleatoria la adición de aspirina a dosis bajas en cada uno de los tres estratos de control de la tensión. El tratamiento con aspirina previno en los diabéticos la aparición de 2,5 IAM por 1.000 pacientes/año (1,5 en todo el grupo)¹⁸. Los resultados de un reciente meta-

análisis confirman el efecto beneficioso de la utilización de fármacos antiagregantes plaquetarios en los pacientes diabéticos con una reducción absoluta del 1% en la incidencia de episodios vasculares (RR = $7 \pm 8\%$)³⁴ sin incremento de la hemorragia retinal o vítrea³⁵. Los autores concluyen que «puede ser apropiado considerar un tratamiento antiplaquetario en pacientes diabéticos de alto riesgo de sufrir un primer episodio vascular (como aquellos con proteinuria)»³⁴. La recomendación para el uso de aspirina en prevención primaria en diabéticos es de tipo 2A en pacientes mayores de 50 años sin contraindicaciones según la sexta ACCCP Consensus Conference on antithrombotic therapy³⁶, mientras que la American Diabetes Association recomienda el uso de aspirina a bajas dosis en los diabéticos de tipo 1 o 2 de edad superior a los 30 años de alto riesgo (con antecedentes familiares de CI, otro factor de riesgo, albuminuria u obesidad)³⁷.

ASPECTOS ESPECÍFICOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS EN EL DIABÉTICO

Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST)

No existen datos que sugieran que en los pacientes con SCASEST la antiagregación con aspirina o heparina tenga un efecto diferente en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. El estudio CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), en el que se objetivó un beneficio precoz de la adición de clopidogrel al tratamiento con aspirina y heparina, el beneficio observado en los diabéticos fue menor en términos relativos, pero superior en términos absolutos, que en los no diabéticos³⁸. Un análisis del estudio PRISM-PLUS (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms) indicó que la adición de tirofiban al tratamiento con aspirina y heparina redujo la incidencia de muerte o IAM principalmente en los diabéticos³⁹, beneficio que ya había sido sugerido previamente para el tratamiento con abciximab en los pacientes diabéticos tratados con angioplastia con o sin *stent* coronario⁴⁰. Un reciente metaanálisis que ha evaluado el efecto del tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en los SCASEST no encontró beneficio en el objetivo primario de estos estudios (muerte e IAM no fatal a los 30 días) entre los diabéticos que recibían tratamiento, pero sí se observó una reducción en la mortalidad (4,6 frente a 6,2%), a expensas del menor número de muertes observado entre aquellos que recibieron tratamiento con intervención coronaria percutánea⁴¹. Respecto a la estrategia de revascularización coronaria, el estudio FRISC-2 mostró una reducción relativa similar en la incidencia de muerte o IAM tanto en pacientes diabéticos como no

diabéticos (25 y 27%, respectivamente) que recibieron una estrategia invasiva pero una reducción absoluta de episodios mayor en los diabéticos que en los no diabéticos (6,2 y 2,3%, respectivamente)⁴². El estudio TACTICS-TIMI 18 demostró una reducción absoluta del 7,6% en el objetivo primario (muerte, IAM, rehospitalización por SCA) en los diabéticos tratados con una estrategia invasiva precoz precedida de la administración de tirofiban, mientras que la reducción observada en los no diabéticos (2,2%) no era estadísticamente significativa⁴³. Es importante reseñar que los resultados presentados en todos estos estudios no están ajustados por otros factores de riesgo, que son más frecuentes entre los diabéticos y que influyen tanto el pronóstico de los pacientes con SCASEST como los resultados del tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y de la estrategia invasiva, por lo que aunque parezca que los pacientes con DM obtengan un mayor beneficio de estas opciones de tratamiento, no es posible establecer recomendaciones definitivas para todos ellos⁴⁴.

Síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST (IAM)

Aunque la diabetes se asocia a un peor pronóstico tanto en pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico como en los que no⁴⁵, el metaanálisis del FTT (Fibrinolysis Therapy Trialists') señaló que el beneficio de la fibrinólisis en términos absolutos es muy superior en los diabéticos que en los que no lo son. Así, mientras que la administración de tratamiento fibrinolítico a 1.000 pacientes diabéticos con IAM es capaz de salvar 37 vidas a los 35 días de evolución, esa cifra desciende a 15 en los no diabéticos⁴⁶. Pese a estos datos, los diabéticos reciben sistemáticamente tratamiento de reperfusión con menos frecuencia que los no diabéticos⁴⁷. Esta penalización en parte se debe al miedo a provocar hemorragias intraoculares, particularmente en los enfermos con retinopatía. Sin embargo, un análisis realizado en los más de 40.000 pacientes incluidos en el estudio GUSTO reveló que entre los 5.995 diabéticos tratados con trombólisis no se produjo ningún caso de hemorragia ocular⁴⁸, por lo que nunca debe negarse la opción de recibir tratamiento con fibrinólisis a los pacientes diabéticos con IAM por el mero hecho de serlo. A no ser que tenga alguna de las contraindicaciones para la fibrinólisis aceptadas comúnmente para los pacientes sin diabetes, un diabético debe recibir siempre tratamiento de reperfusión. La angioplastia primaria no ha demostrado ser superior a la fibrinólisis en los pacientes con DM, pero sí se muestra igual de eficaz y segura⁴⁹, por lo que se convierte en una terapia alternativa a la fibrinólisis que puede ser considerada cuando haya un equipo experimentado y rápidamente disponible.

Respecto al tratamiento coadyuvante a la terapia de

reperusión, los diabéticos parecen beneficiarse del tratamiento con aspirina al menos tanto como los no diabéticos⁵⁰. Sin embargo, la administración precoz tanto de bloqueadores beta como de IECA ha demostrado ser mucho más beneficiosa en los pacientes con DM que en los no diabéticos. El uso de atenolol intravenoso en el primer estudio ISIS (International Study of Infarct Survival) se asoció con una mayor reducción de la mortalidad a los 14 días en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, tanto en términos relativos (20 frente a 14%) como absolutos (1,6 frente a 0,6%)⁵¹. En el estudio MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction), la reducción de mortalidad con metoprolol a los 15 días fue 4 veces superior en los diabéticos que en los no diabéticos⁵², y en el estudio noruego de timolol, mientras la mortalidad de los diabéticos con placebo fue el doble que la de los no diabéticos con placebo, la mortalidad de los diabéticos que recibieron bloqueador beta fue similar a la de los no diabéticos tratados⁵³. En el tercer estudio GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) se observó una reducción en la mortalidad a los 40 días de evolución con la administración de lisinopril desde el primer día del IAM. Este beneficio de supervivencia observado en el grupo completo se produjo a expensas únicamente de la reducción de mortalidad en los pacientes diabéticos⁵⁴ (tabla 3).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DIABÉTICO CON ENFERMEDAD CORONARIA (PREVENCIÓN SECUNDARIA)

Los diabéticos que sobreviven a un IAM presentan una incidencia de complicaciones y mortalidad a largo plazo muy superior a la de los no diabéticos⁵⁵, lo que justifica la especial atención que merece la prevención secundaria en estos pacientes.

Tratamiento antitrombótico

Los diabéticos tratados con aspirina parecen beneficiarse tanto como los no diabéticos⁵¹; sin embargo, sí parecen beneficiarse más de una antiagregación más potente. Así, en el estudio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), el tratamiento con clopidogrel redujo 9 episodios isquémicos por cada 1.000 pacientes no diabéticos tratados con respecto a la terapia con aspirina. Los episodios que se previnieron por cada 1.000 diabéticos tratados fueron 21 en los que recibían tratamiento con antiagregadores orales y 37 en los tratados con insulina⁵⁶. En pacientes con SCASEST, el estudio CURE demostró que la adición de clopidogrel al tratamiento con aspirina y heparina produce una reducción absoluta de 25 episodios (muerte, IAM y ACV) en 9 meses de tratamiento por cada 1.000 pacientes diabéticos tratados (incidencia con y sin clopidogrel de 14,2 frente a

16,7%) y de 20 episodios en los no diabéticos (incidencias de 7,9 y 9,9%, respectivamente)³⁸.

Tratamiento betabloqueante

Entre los pacientes que han sufrido un IAM no existe mucha información de la diferente utilidad del tratamiento betabloqueante a largo plazo entre pacientes diabéticos y no diabéticos que proviene de estudios aleatorizados además del beneficio observado con el tratamiento betabloqueante oral iniciado precozmente^{50,52,53}. Sin embargo, varios estudios observacionales sugieren un beneficio muy superior en los pacientes con DM^{57,58}, particularmente entre los de edad avanzada⁵⁹. Pese al efecto tan beneficioso que el uso de bloqueadores beta tiene en los pacientes diabéticos con CI, éstos se utilizan mucho menos de lo que está recomendado⁶⁰, lo que en parte puede deberse al miedo de producir o enmascarar hipoglucemias graves. Sin embargo, actualmente se sabe que el uso de bloqueadores beta no aumenta la incidencia de hipoglucemias graves, asociadas a insulina o sulfonilureas^{61,62}.

Tratamiento hipolipemiente

Existe una sólida evidencia acerca de la eficacia de las intervenciones para reducir los valores de lípidos en prevención secundaria en los diabéticos con enfermedad cardiovascular conocida. En el estudio LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) se encontró un efecto igualmente favorable sobre la incidencia de muerte por enfermedad coronaria o IAM no letal del tratamiento con pravastatina tanto en los pacientes diabéticos con CI y valores de colesterol entre 155 y 271 mg/dl como en los no diabéticos⁶³. Por el contrario, en el 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), en el que sólo 202 de los 4.444 pacientes eran diabéticos (4,5%), la reducción en la mortalidad a los 5 años fue muy superior en términos absolutos (10,4%) en los diabéticos que en los que no lo eran (3%). La reducción tanto de los episodios coronarios no letales como del resto de episodios cardiovasculares siguió un patrón paralelo al de la mortalidad con la excepción del ACV, único episodio no reducido de manera estadísticamente significativa en los diabéticos⁶⁴. Es importante señalar que en los diabéticos la divergencia en las curvas de supervivencia de mortalidad comenzó entre el cuarto y quinto año de tratamiento. El estudio CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial) que estudió el uso de pravastatina en 4.159 pacientes < 76 años con un infarto de miocardio previo y valores de colesterol total < 240 mg/dl y de cLDL < 175 mg/dl, incluyó una proporción mayor de diabéticos (14%). La reducción relativa en la incidencia de episodios coronarios acumulados (muerte por enfermedad coronaria, IAM no letal, cirugía de revascularización coronaria y ACTP) fue similar en

TABLA 3. Eficacia de la utilización de IECA en prevención secundaria en pacientes diabéticos y no diabéticos

Estudio fármaco	Grupo	Seguimiento	Mortalidad placebo	Mortalidad IECA	Reducción absoluta	Reducción relativa	IC del 95%
GISSI-3 Lisinopril	DM	6 semanas	12,4	8,7	3,7	32	14-47
	No DM		5,9	5,6	0,3	5	-9-17
TRACE Trandolapril	DM	26 meses	61	45	16	36	9-55
	No DM		39	33	6	18	3-31
SMILE* Zofenopril	DM	6 semanas	16,5	7,2	9,3	61	16-82
	No DM		9,0	7,1	1,9	23	-17-50
HOPE Ramipril	DM	5 años	14,0	10,8	3,2	24	8-37
	Total		12,2	10,4	1,8	16	5-25

* Muerte + IC grave.

los diabéticos (25%) que en los no diabéticos (23%). Sin embargo, dado que el número de episodios fue aproximadamente dos veces superior entre los diabéticos, el beneficio en términos absolutos fue muy superior. En este estudio también se observó que la divergencia en las curvas comenzaba en los pacientes con DM a partir del cuarto año de tratamiento⁶⁵. Un reciente análisis del Pravastatin Pooling Project centrado en el 20% de pacientes con valores de cLDL < 125 mg/dl incluidos en los estudios CARE y LIPID, ha mostrado que el tratamiento con pravastatina durante 5,5 años no produjo ningún efecto beneficioso en los pacientes sin DM, mientras que se observó una incidencia de episodios coronarios un 44% menor (IC del 95%, 17-63%) en los diabéticos tratados con pravastatina (22%) comparado con los que recibieron placebo (34%)⁶⁶. Sin embargo, no sólo con estatinas se ha demostrado una reducción en la incidencia de episodios adversos en los pacientes con DM. El estudio VA-HIT (Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) realizado en pacientes con enfermedad coronaria conocida, valores de LDL no muy elevados (< 140 mg/dl) y valores bajos de cHDL (< 40 mg/dl), el tratamiento con 1.200 mg/día de gemfibrozilo mostró una reducción relativa del 24% en el objetivo primario (muerte por enfermedad coronaria o IAM no letal o ACV confirmado) en ambos grupos, pero la reducción absoluta de episodios fue superior en los diabéticos (8%) a la de los no diabéticos (5%)⁶⁷.

Las recomendaciones actuales indican que en los diabéticos que tienen enfermedad macrovascular (CI, cerebrovascular o periférica) se debe iniciar el tratamiento farmacológico con valores de cLDL > 100 mg/dl⁴ con estatinas a dosis moderadas⁵. El efecto del tratamiento de la hipertrigliceridemia no es bien conocido, aunque se recomienda tratamiento farmacológico con valores superiores a 400 mg/dl si no hay enferme-

dad cardiovascular ni otros factores de riesgo, superiores a 200 mg/dl cuando coexistan otros factores de riesgo y de 150 mg/dl en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (tabla 2). En principio se recomienda utilizar una estatina particularmente cuando los valores de colesterol están elevados. Cuando se requiere más medicación se debe añadir un fibrato, si bien debe prestarse atención a los efectos secundarios como la rabdomiólisis y la toxicidad hepática.

Tratamiento con IECA

Uno de los efectos beneficiosos de la prevención secundaria más consistentemente documentado es el de la reducción de la mortalidad con los IECA en los pacientes diabéticos con infarto de miocardio previo^{28,54,68-70}. Todos los estudios de distribución aleatoria controlados con placebo que han analizado la influencia de la diabetes en la eficacia de los IECA en este contexto han mostrado resultados paralelos, una reducción significativa de la mortalidad en todo el grupo, principalmente a expensas de la reducción de la mortalidad en los diabéticos (tabla 3). Además se han observado reducciones en la incidencia de insuficiencia cardíaca^{28,54,68} e IAM²⁸.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR Y NUEVO DIAGNÓSTICO DE DIABETES

Un aspecto muy interesante de la relación entre prevención cardiovascular y diabetes es el hallazgo de que varias intervenciones farmacológicas de prevención aplicadas a la población no diabética son capaces de reducir la incidencia de DM tipo 2 de nueva aparición.

El estudio de cohortes ARIC (Atherosclerosis Risk

In Communities), realizado sobre 12.550 individuos sin diabetes, evaluó la relación entre tratamiento antihipertensivo y riesgo de desarrollar DM durante un seguimiento de 6 años. En él se observó que los bloqueadores beta eran los únicos antihipertensivos asociados a un riesgo mayor de presentar diabetes pero, independientemente del tratamiento recibido, padecer HTA fue el principal determinante del riesgo de desarrollar diabetes⁷⁰. En el estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) se observó una incidencia de aparición de nueva DM un 25% menor en los pacientes que recibieron tratamiento con losartán que en los tratados con atenolol, pese a que ambos grupos mostraron una reducción de la presión arterial similar⁷¹. En el estudio CAPPP se observó entre los pacientes hipertensos que recibieron tratamiento antihipertensivo con captopril una incidencia un 14% menor (IC del 95%, 1-26%) de aparición de DM de nuevo diagnóstico que entre los que recibieron terapia convencional²⁶. En el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators) se observó que la incidencia del desarrollo de DM (diagnosticada después del inicio del estudio) fue un 30% menor en las personas tratadas con ramipril que en las que tomaron placebo⁷². Estos estudios sugieren que existe una relación fisiopatológica y etiológica entre HTA y DM tipo 2 y que el tratamiento farmacológico de la HTA es capaz de modificar su incidencia, de tal manera que los fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina-aldosterona parecen prevenir o retrasar el desarrollo de la DM tipo 2 y los bloqueadores beta lo favorecerían. El mecanismo que se ha implicado en el efecto protector de los IECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II es su capacidad de mejorar la resistencia a la insulina que presentan muchos de los pacientes hipertensos, mientras que el efecto contrario se asociaría al uso de bloqueadores beta⁷³.

Sin embargo, además de con los fármacos antihipertensivos, también se ha observado un efecto preventivo de la aparición de DM tipo 2 con el tratamiento de estatinas. Así, en el estudio WOSCOPS (West Of Scotland COronary Prevention Study) se observó que la incidencia del desarrollo de DM diagnosticada después del inicio del estudio fue un 32% menor en las personas que recibieron tratamiento con pravastatina que en las que tomaron placebo⁷⁴. El mecanismo de este efecto protector no es conocido, pero se ha atribuido al efecto antiinflamatorio de las estatinas⁷⁵. Se ha relacionado la resistencia a la insulina con los valores de la proteína C reactiva⁷⁶, un mediador de inflamación. El mecanismo por el que las estatinas son capaces de reducir los valores de proteína C reactiva^{77,78} podría ser el mismo por el que pueden disminuir la resistencia a la insulina, aunque también se han propuesto otros mecanismos como la mejoría de la capacidad para realizar actividad física que tendrían los pacientes

tratados con estatinas⁷⁹ debido a la reducción en la incidencia de angina asociada con su uso⁸⁰.

Estos hallazgos no sólo abren nuevas vías de investigación sobre la etiología y la relación fisiopatológica entre los factores de riesgo cardiovascular, su prevención y tratamiento, sino que también refuerzan las evidencias que apoyan el tratamiento agresivo con estos fármacos en los pacientes diabéticos con y sin enfermedad cardiovascular.

CONCLUSIONES

El diabético es un paciente de alto riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, particularmente de enfermedad coronaria, que no se reduce con las medidas de control glucémico e higienicodietéticas. Por este motivo, además de las medidas de prevención no farmacológica y de control de los valores de glucemia, es particularmente importante la aplicación estricta de las medidas farmacológicas de prevención primaria con eficacia demostrada. En la actualidad existen evidencias suficientes para recomendar el tratamiento con estatinas y con IECA a todo paciente diabético, independientemente de su perfil lipídico y de sus cifras de tensión arterial. Los diabéticos hipertensos deben llevar un control de la tensión estricto con un tratamiento que incluya siempre un IECA (o un antagonista de los receptores de la angiotensina II si tienen proteinuria). En los diabéticos que presentan otro factor de riesgo o alta probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular debe valorarse también la asociación al tratamiento preventivo la aspirina a dosis bajas (tabla 4).

Los pacientes diabéticos con síndromes coronarios agudos se benefician en mayor medida que los no diabéticos de un tratamiento antitrombótico intensivo con clopidogrel o inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

TABLA 4. Futuro del tratamiento farmacológico preventivo en el paciente con diabetes tipo 2 (visión del autor)

Prevención primaria	
Estatina	Siempre ^{*.a}
IECA	Siempre ^{*.b}
Aspirina	Pacientes con otros factores de riesgo y bajo riesgo de sangrado
Prevención secundaria (enfermedad coronaria)	
Aspirina y/o clopidogrel	Siempre [*]
Bloqueador beta	Siempre ^{*.b}
IECA	Siempre ^{*.b}
Estatina	Siempre ^{*.a}

*Salvo contraindicaciones.

^aIndependientemente de los valores de colesterol total o LDL.

^bIndependientemente de la presencia de disfunción sistólica ventricular izquierda o de insuficiencia cardíaca.

añadidos al tratamiento con aspirina y heparina en los episodios sin elevación del segmento ST y del tratamiento fibrinolítico en los casos con elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda.

Los diabéticos con enfermedad coronaria tienen un riesgo muy elevado de presentar nuevos episodios cardiovasculares graves en el futuro, pero obtienen un beneficio muy superior al observado en la población general con todas las intervenciones de prevención secundaria, independientemente de sus características clínicas (perfil lipídico, función sistólica ventricular izquierda...). Por este motivo, todo diabético con enfermedad coronaria conocida, y probablemente con enfermedad carotídea o arteriopatía periférica, debe ser tratado siempre que no presente contraindicaciones con aspirina (75-150 mg/día), un bloqueador beta, un IECA y una estatina (tabla 4).

Pese a la magnitud del beneficio que obtienen los pacientes diabéticos con las medidas de prevención primaria y secundaria, éstas están lamentablemente infrutilizadas en la actualidad. Esta negativa realidad debe ser considerada, sin embargo, como una gran oportunidad de mejora. Es esencial desarrollar programas de información y concienciación sobre la importancia de la prevención cardiovascular en los diabéticos cuyos objetivos no sean únicamente los cardiólogos, sino todos los médicos que atienden a los pacientes diabéticos antes y después de presentar las complicaciones cardiovasculares, como endocrinólogos, diabetólogos, médicos de atención primaria, internistas y geriatras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
2. Grundy SM, Benjamin EJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
3. A Joint Editorial Statement by the American Diabetes Association; the National Heart, Lung, and Blood Institute; the Juvenile Diabetes Foundation International; the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and the American Heart Association. Diabetes Mellitus: A Major Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Circulation* 1999;100:1132-3.
4. American Diabetes Association Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(Suppl 1):S74-S7.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
6. American Diabetes Association Position Statement: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *J Am Diet Assoc* 2002;102:109-18.
7. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
8. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-8.
9. American Diabetes Association. Smoking and Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S80-S1.
10. UK Prospective Diabetes Study (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.
11. 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.
12. Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The effect of interventions to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2001;111:633-42.
13. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998;279:1615-22.
14. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820-5.
15. Fox R. American Heart Association 2001 Scientific Sessions: Late-breaking science. Statins: the new aspirin? *Circulation* 2001;104:E9051-2.
16. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based anti-hypertensive treatment on cardiovascular risk in older diabetic patients with systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-92.
17. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof 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.
19. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, Dahlof B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trials of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
20. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
21. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program 1997;96:1761-9.
22. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-75.
23. 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-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
24. Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD Trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1969.

25. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-54.
26. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen 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.
27. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
28. 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.
29. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134:370-9.
30. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
31. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, 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.
32. 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.
33. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
34. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
35. Chew EY, Klein ML, Murphy RP, Remaley NA, Ferris FL. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995;113:52-5.
36. Cairns JA. Antithrombotic agents in coronary artery disease. Sixth ACCCP Consensus Conference on antithrombotic therapy. *Chest* 2001;119:228S-52S.
37. American Diabetes Association. Aspirin Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 2000;25(Suppl 1): S78-S9.
38. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
39. Théroux P, Alexander J, Pharand C, Barr E, Snapinn S, Ghannam AF, et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with unstable angina/ non-ST-elevation myocardial infarction results from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study. *Circulation* 2000;102:2466-72.
40. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:922-8.
41. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:2767-71.
42. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-15.
43. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
44. Sabatine MS, Braunwald E. Will diabetes save the platelet blockers? *Circulation* 2001;104:2759-61.
45. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:171-9.
46. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1,000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
47. Shottliff K, Kaushal R, Dove D, Nussey SS. Withholding thrombolysis in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *Diabet Med* 1998;15:1028-30.
48. Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA, White HD, Stebbins AL, Barbash GI, et al. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1606-10.
49. Hasdai D, Granger CB, Srivatsa SS, Criger DA, Ellis SG, Califf RM, et al. Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb Angioplasty Substudy. Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1502-12.
50. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
51. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;2:58-66.
52. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Rydén L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989;10:423-8.
53. Gundersen T, Kjekshus J. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1983;6:285-90.
54. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro L, Tognoni G, for the GISSI 3 Investigators. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. Data from the GISSI-3 Study. *Circulation* 1997;96:4239-45.
55. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
56. Bhatt DK, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb P, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with a history of diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:409A.
57. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J Jr. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11:43-50.
58. 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.
59. Chen J, Marciniak TA, Radford M, Wang Y, Krumholz HM.

- Beta-Blocker Therapy for Secondary Prevention of Myocardial Infarction in Elderly Diabetic Patients Results From the National Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1388-94.
60. Chin BSP, Kharim S, Ghaffar A, Rehman A, Lip GYH. Secondary prevention of cardiovascular disease and diabetes: still suboptimal in patients with myocardial infarction. *J Int Med* 2001; 250:180-1.
 61. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998;317:713-20.
 62. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA* 1997;278:40-3.
 63. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
 64. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G, for the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
 65. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) Trial. *Circulation* 1998;98:2513-9.
 66. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation* 2002;105:1424-8.
 67. Rubins HB, Obins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
 68. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Køber L, Gustafsson F, Hildebrandt P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Trace Study Group. J Am Coll Cardiol* 1999;34:83-9.
 69. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
 70. Gress TW, Nieto FJ, Hahar E, Wofford MR, Brancati FL, for the Atherosclerosis Risk In Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
 71. Dahlöf B, 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.
 72. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
 73. Mykkänen L, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M, Haffner SM. Increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in elderly hypertensive subjects. *J Hypertens* 1994;12:1425-32.
 74. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely DG, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-62.
 75. Haffner SM. Do interventions to reduce coronary heart disease reduce the incidence of type 2 diabetes? A possible role for inflammatory factors. *Circulation* 2001;103:346-7.
 76. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649-52.
 77. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive proteins and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
 78. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentrations of C-reactive protein: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5.
 79. Ur E, Shlossberg A. Do statins reduce the risk for diabetes by improving exercise capacity? *Circulation* 2001;104:E104-E5.
 80. Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:1793-802.