

Diabetes y enfermedades cardiovasculares (III)

Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica

Alberto Zamora y Jaume Marrugat^a

Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de la Selva. Blanes. Girona.

^aUnidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Universitat Autònoma. Barcelona.

La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) en la población española es cercana al 6%, y aumenta con la edad y la obesidad. Alrededor del 25% de los pacientes afectados de enfermedad coronaria tienen DM. Tanto los estados prediabéticos como la DM se asocian a una enfermedad arteriosclerótica temprana, extensa y especialmente agresiva. La DM elimina el efecto protector del ciclo hormonal menstrual y presenta un efecto sinérgico con el resto de los factores de riesgo cardiovascular. Los objetivos de la prevención primaria en los pacientes diabéticos serán los mismos que en aquellos no diabéticos que ya han sufrido un infarto de miocardio. Es especialmente importante aconsejar sobre hábitos de vida saludable, realizar un control estricto de la glucemia y de los factores de riesgo asociados, en particular de la hipertensión.

Palabras clave: *Diabetes mellitus. Cardiopatía isquémica. Epidemiología. Pronóstico.*

Prognosis of Diabetic Patients with Coronary Heart Disease

The prevalence of diabetes in Spain is about 6% and increases with age and obesity. Diabetes is present in approximately 25% of patients with coronary heart disease (CHD). Pre-diabetic and diabetic patients have a higher incidence of CHD and poorer prognosis, with high short- and long-term mortality. The protective effect of pre-menopause status is suppressed by diabetes. Diabetes has a synergic effect with other cardiovascular risk factors. Primary prevention in diabetic patients should be approached as in non-diabetic post-infarction patients. In diabetes, a healthy life-style and strict control of blood sugar and the other cardiovascular risk factors, particularly hypertension, is mandatory.

Key words: *Diabetes. Ischemic heart disease. Epidemiology. Prognosis.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org.

INTRODUCCIÓN

El estudio de Framingham ya demostró que la presencia de diabetes mellitus (DM) elevaba de manera considerable el riesgo cardiovascular, principalmente en las mujeres¹. Desde entonces, se ha producido un progreso hasta la noción actual, que considera que los pacientes con DM tipo 2 tienen un índice de riesgo de enfermedad cardiovascular semejante al de aquellos con cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o accidente cerebrovascular. Por tanto, estos enfermos de-

ben ser manejados según las guías de prevención secundaria, aunque no exista cardiopatía isquémica sintomática. Igualmente, los estados prediabéticos, como la intolerancia a la glucosa, caracterizados por una resistencia a la acción de la insulina, aumentan el riesgo de enfermedad arteriosclerótica².

Por otro lado, la DM es un importante factor pronóstico que se asocia a una mayor extensión de la enfermedad coronaria (EC), con un curso más agresivo y una morbimortalidad más elevada que en pacientes coronarios sin DM³. La DM acelera el proceso de aterogénesis a través de varios mecanismos, como anomalías en las concentraciones y la composición de las lipoproteínas, su asociación con la hipertensión, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, glucosilación de las proteínas en el plasma y la pared arterial, oxidación lipídica, estado procoagulante y proinflamatorio asociado y alteración de la función endotelial (tabla 1)⁴.

La DM, los estados prediabéticos y sus complicaciones cardiovasculares son una de las principales epi-

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. J. Marrugat.
Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular.
Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM).
Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: jmarrugat@imim.es

ABREVIATURAS

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
 EC: enfermedad coronaria.
 DM: diabetes mellitus.
 HTA: hipertensión arterial.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 IECA: inhibidores del enzima conversiva de la angiotensina.

demias de los países industrializados, con un enorme impacto sanitario. Se calcula que los gastos directos e indirectos de la DM representan más del 15% del presupuesto nacional de los EE.UU. para asistencia sanitaria⁵.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN LA DIABETES MELLITUS

La prevalencia de la DM en la población general española es de aproximadamente el 6%, cifra que aumenta con el envejecimiento de la población y con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, en particular la obesidad y el sedentarismo⁶. En la población de 35-74 años, la prevalencia de la DM se sitúa en torno al 12% en España⁷. En sondeos selectivos efectuados en la población de edad avanzada, obesos y con historia familiar de anomalías glucémicas se observan prevalencias en la población general de hasta un 23%⁸. Se calcula que en España existe alrededor de 1,5 millón de diabéticos diagnosticados y que, además, alrededor de medio millón de individuos tiene una DM tipo 2 no diagnosticada. La incidencia anual de la DM en la población española se estima en torno al 0,8% anual en todas las edades. Asumiendo una incidencia y una mortalidad constantes, es fácil deducir que, si algo no cambia, el número de pacientes diabéticos en España se duplicará antes del año 2010⁶.

En población española la prevalencia de intolerancia a la glucosa, trastorno metabólico intermedio entre la

TABLA 1. Factores etiopatogénicos de la enfermedad arteriosclerótica en la diabetes

Dislipemia diabética
Estado procoagulante
Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia
Glucación avanzada de proteínas en plasma y pared arterial
Glucosidación y oxidación
Estado proinflamatorio
Proliferación de células musculares lisas
Hiperhomocisteinemia

Adaptada de Sánchez-Recalde y Kaski⁴.

TABLA 2. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infarto de miocardio y angina inestable según diferentes estudios en los que se incluye población de origen español

	Diabetes	Dislipemia	HTA	Tabaco
Población general				
PANES, 45-74 años ¹¹	14,3%	24,2%	31,1%	34,6%
MANRESA, varones en edad laboral ¹²	10,3%	33,7%	46,8%	58,8%
Infarto de miocardio				
EUROASPIRE ¹³	23,2%	65,0%	50,0%	50,3%
IBERICA ¹⁴	17,6%	38,6%	46,1%	43,4%
PREVESE ¹⁵	25,2%	36,3%	44,2%	46,1%
PRIAMHO ¹⁶	24,2%	28,6%	37,6%	42,4%
REGICOR ¹⁷	27,1%	40,0%	45,0%	48,9%
PRINVEC ¹⁸	24,9%	36,3%	46,8%	58,8%
3C ¹⁹	31,0%	74,3%	56,0%	40,6%
Angina inestable				
RESCATE ²⁰	25%	ND	55%	28%
PEPA ²¹	30%	33%	60%	11%

normalidad y la DM, es casi del 27%, y hasta un 30% de estos sujetos desarrollará DM⁷.

A pesar de que la DM es un poderoso e independiente predictor de EC, llama la atención la alta prevalencia de DM ignorada (23%) o de intolerancia a la glucosa no detectada (27%) en la población española^{9,10}.

La DM está presente en el 20-30% de los sujetos con un acontecimiento coronario agudo (tabla 2)¹¹⁻²¹. Se ha estimado que la prevalencia de DM en pacientes con EC se situaría entre el 40 y 50% en los EE.UU. si utilizáramos la prueba de la tolerancia oral a la glucosa para el diagnóstico de DM y el estudio ecocardiográfico para el de la EC²².

Las enfermedades arterioscleróticas son la causa del 80% del total de las muertes y del 75% de todas las hospitalizaciones en pacientes con DM (fig. 1). La DM es la causa más común de EC en personas jóvenes. Asimismo, más del 50% de los pacientes recién diagnosticados de DM tipo 2 tienen EC en el momento del diagnóstico de DM²³. El riesgo relativo de infarto agudo de miocardio (IAM) es un 50 y un 150% superior en los varones y mujeres con DM, respectivamente. Los pacientes con DM tipo 2 que no han desarrollado aún EC presentan el mismo riesgo de desarrollarla y una mortalidad similar que los individuos no diabéticos que ya la padecen. Además, la muerte súbita por EC es un 150 y un 300% más frecuente en varones y mujeres con DM, respectivamente, cuando se compara con la población no diabética. Por otro lado, los diabéticos presentan con más frecuencia IAM e isquemia silente, una mayor morbilidad y mortalidad después del IAM, una disminución de las velocidades de reperfusión después del tratamiento trombolítico, un mayor número de vasos afectados, una distribución más difu-

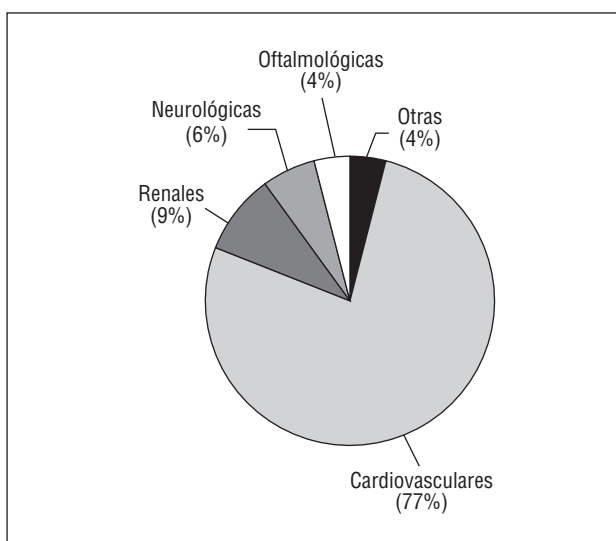


Fig. 1. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (adaptada de Laakso²³).

sa y un estrechamiento más grave de la arteria coronaria izquierda y un aumento de la tasa de reestenosis después de angioplastia coronaria. A pesar de estas evidencias, es destacable el hecho de que menos de un tercio de los pacientes diabéticos conocen su mayor riesgo cardiovascular²⁴.

Estas cifras destacan la importancia de conocer el comportamiento y la historia natural de la DM y su relación con la enfermedad arteriosclerótica, así como la necesidad de informar a los pacientes diabéticos de su mayor riesgo cardiovascular para que adopten medidas preventivas energéticas lo antes posible.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN LA DIABETES MELLITUS Y SUS IMPLICACIONES PRONÓSTICAS

Enfermedad coronaria y diabetes mellitus tipo 2

Los diabéticos tipo 2 representan el 90% de la población diabética y la EC es la causa principal de muerte en estos pacientes. Se ha demostrado de forma consistente que el riesgo relativo de EC en la DM tipo 2 en comparación con la población general está aumentado entre 2 y 4 veces. Este incremento del riesgo es mayor en las mujeres, ya que pierden el efecto protector sobre la EC asociado al ciclo hormonal menstrual²⁵.

Aunque el grado y la duración de la hiperglucemia son los factores de riesgo principales para las complicaciones microvasculares, en la DM tipo 2 no existe una asociación clara entre la extensión y la gravedad de las complicaciones macrovasculares y la duración o la gravedad de la DM. Algunos estudios indican que la hemoglobina glucosilada puede ser un factor de riesgo independiente para la EC, sobre todo en mujeres. En la

DM tipo 2 no se ha determinado si existe un umbral de glucemia que origine la aterogénesis; no obstante, los comités de expertos reconocen como objetivos las concentraciones de glucemia preprandial inferiores a 126 mg/dl y de HbA_{1c} inferiores a 7%²⁶. De hecho, el mayor riesgo de EC está demostrado, tanto en individuos que sólo presentan alteración de la tolerancia a la glucosa, con glucemias normales o mínimamente elevadas, como en los pacientes con DM tipo 2²⁷. Este hecho sugiere que la EC se puede originar en un estadio prediabético. La resistencia a la insulina y su asociación con otros factores aterogénicos pueden constituir el nexo más importante entre intolerancia a la glucosa, la DM tipo 2 y la EC. En individuos genéticamente predispuestos, la resistencia a la insulina es el defecto detectable más temprano y puede tener lugar 15-25 años antes del comienzo clínico de la DM. Los familiares de pacientes con DM tipo 2 presentan con mayor frecuencia insulinoresistencia y una elevada prevalencia de síndrome metabólico respecto al resto de la población. Algunos autores recomiendan la determinación de la sensibilidad a la insulina utilizando un método sencillo como el HOMA (*homeostasis model assessment*), modelo matemático que utiliza como variables los valores de glucemia e insulinemia en sangre en la detección de familiares de pacientes diabéticos con alto riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico y, por tanto, con un mayor riesgo de EC²⁸. En este sentido, es especialmente importante conocer los marcadores genéticos asociados a la resistencia a la insulina y poder así detectar de manera precoz a los individuos de alto riesgo para el desarrollo de la EC²⁹.

La nefropatía diabética afecta aproximadamente al 40% de los pacientes con DM tipo 2 y se ha convertido en la principal causa de nefropatía terminal. Estudios prospectivos recientes demuestran que la microalbuminuria es un factor predictivo independiente de mortalidad cardiovascular en pacientes con DM tipo 2. La proteinuria aumenta de 2 a 4 veces el riesgo de EC mortal en estos pacientes³⁰. Los mecanismos que vinculan la microalbuminuria con la mortalidad cardiovascular parecen estar relacionados con la potenciación de los mecanismos aterogénicos presentes en la DM. Por tanto, en la población diabética es importante evitar o retrasar el daño renal y la aparición de microalbuminuria, que debe considerarse como un marcador de aterosclerosis subclínica. El control de la glucemia disminuye el valor de albuminuria y retrasa el desarrollo de nefropatía diabética³¹.

Enfermedad coronaria y diabetes mellitus tipo 1

El seguimiento prolongado de pacientes con DM tipo 1 en el Joslin Diabetes Center demostró un exceso de mortalidad cardiovascular en comparación con la población general. Hasta pasados los 30 años no se detectó un exceso de riesgo coronario en pacientes con

DM tipo 1. Los primeros casos de EC aparecieron a finales de la tercera década o principios de la cuarta, independientemente de la edad de inicio de la DM. El riesgo de EC aumentó con rapidez después de los 40 años y, alrededor de los 55 años, el 35% de los sujetos con DM tipo 1 había fallecido de EC³².

Al igual que en la DM tipo 2, la protección frente a la EC observada en las mujeres menstruantes no diabéticas se pierde en las mujeres con DM tipo 1³³.

La aparición de nefropatía en los pacientes con DM tipo 1 también se asocia a un aumento considerable de la incidencia de EC; los pacientes diabéticos con proteinuria persistente presentan de 8 a 15 veces más riesgo de EC y una mortalidad por EC 37 veces más elevada que la población general, mientras que en pacientes sin proteinuria la mortalidad cardiovascular era sólo 4,2 veces más elevada³⁴. Por tanto, la microalbuminuria en la DM tipo 1 no es sólo un marcador de la afección renal, sino también un potente marcador de riesgo de EC y de mortalidad por la misma.

La nefropatía diabética aparece en el 30-40% de los pacientes con DM tipo 1. El riesgo de desarrollo de nefropatía diabética está determinado sólo parcialmente por el control de la glucemia, ya que la predisposición genética tiene gran influencia. La EC es 2 veces más frecuente como causa de muerte entre los progenitores de pacientes diabéticos con nefropatía que entre los de enfermos diabéticos sin nefropatía. Entre los diabéticos con nefropatía, los que presentan un acontecimiento coronario tienen 6 veces más posibilidades de tener una historia familiar de EC que aquellos que no presentaban ningún episodio de este tipo. Una historia de EC en ambos progenitores o en uno solo de ellos de un paciente con DM tipo 1 aumenta el riesgo de nefropatía en la descendencia en 10 y 3 veces, respectivamente. Por tanto, existe un subgrupo de pacientes con DM tipo 1 con especial predisposición genética a desarrollar enfermedad renal, HTA y EC³⁵.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN PACIENTES DIABÉTICOS

Mayor proporción de isquemia silente

El estudio Framingham demostró que los pacientes diabéticos presentaban una mayor proporción de IAM silentes y, por tanto, no diagnosticados¹. Por otro lado, una elevada proporción de pacientes con DM presentaron síntomas atípicos, como confusión, disnea, fatiga, síncope, náuseas y vómitos como manifestación del IAM³⁶. Además, el dolor anginoso en ellos es menos intenso que en pacientes no diabéticos. Por otro lado, en los pacientes diabéticos, el dolor precordial aparece con mayor retraso respecto al inicio de la depresión del segmento ST durante la prueba de esfuerzo que en los no diabéticos. Todas estas alteraciones pue-

den ser secundarias a trastornos de la función nerviosa autónoma³⁷. Estos hechos pueden reducir la sospecha de IAM y retrasar su correcto diagnóstico y tratamiento, empeorando su pronóstico. Por tanto, la presencia de síntomas atípicos en pacientes diabéticos debe alertar sobre la posibilidad de un síndrome coronario agudo.

Peor pronóstico del síndrome coronario agudo

La mortalidad intrahospitalaria global de los pacientes diabéticos con IAM es 1,5-2 veces más elevada que en los pacientes no diabéticos. El pronóstico es especialmente malo en mujeres, con un aumento de la mortalidad de casi el doble en comparación con los varones diabéticos. Este riesgo se mantiene en pacientes jóvenes. Los factores determinantes del peor pronóstico se detallan en la tabla 3. El 30% de los pacientes con DM que tienen un IAM mueren antes de llegar al hospital. Los pacientes diabéticos presentan una mortalidad a los 30 días de un IAM de 11,3%, frente al 5,9% en pacientes no diabéticos. La mortalidad al año del primer IAM en pacientes diabéticos es próxima al 50%³⁸ y el diagnóstico de DM es un predictor independiente de mayor mortalidad a largo plazo, hasta 12 años en pacientes con un primer IAM³⁹ (fig. 2).

El estudio DIGAMI demostró que el exceso de mortalidad intrahospitalaria entre diabéticos con IAM está relacionado con la mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico en este grupo de pacientes⁴⁰. Los varones con DM presentan un riesgo relativo de desarrollar insuficiencia cardíaca 2,4 veces superior a los no diabéticos, elevándose este riesgo a 5,1 en el caso de las mujeres, independientemente de la edad, el peso corporal y del resto de factores de riesgo cardiovascular⁴¹. Sin embargo, no existen pruebas de que los pacientes diabéticos presenten IAM más extensos que los pacientes no diabéticos; así mismo, la mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva se produce a pesar de la presencia de una

TABLA 3. Factores determinantes y características del pronóstico de la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos

Elimina el efecto protector del ciclo hormonal menstrual en las mujeres
Afectación temprana
Rápida progresión de la aterosclerosis coronaria
Afectación más extensa y difusa
Mayor proporción de isquemia silente
Peor pronóstico del síndrome coronario a corto y largo plazo
Mayor proporción de insuficiencia cardíaca
Mayor proporción de muerte súbita
Peores resultados del tratamiento fibrinolítico
Peores resultados en las técnicas de revascularización

Adaptada de Scheid-Nave et al³⁶.

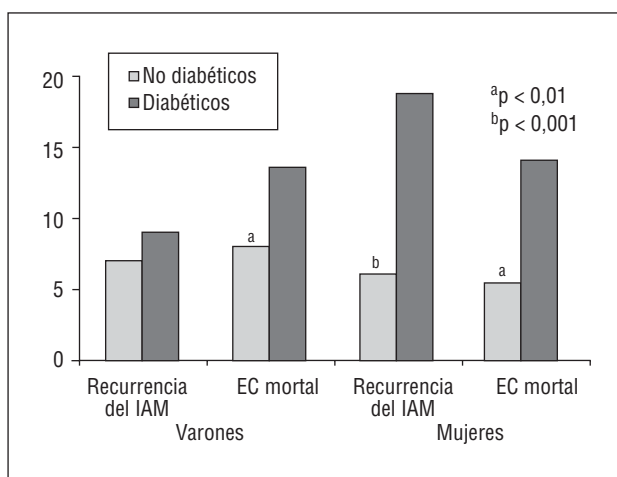


Fig. 2. Pronóstico del infarto agudo de miocardio en los pacientes diabéticos (adaptada de Miettinen et al³⁸ y Sala et al³⁹). IAM: infarto agudo de miocardio; EC: enfermedad coronaria.

fracción de eyección del ventrículo izquierdo similar en ambos tipos de pacientes, aunque en los diabéticos se observa una peor función ventricular en áreas no infartadas⁴². El factor que puede intervenir en la presentación de insuficiencia cardíaca con una mayor frecuencia de la esperada es la existencia subclínica de una enfermedad del músculo cardíaco del diabético en la que parece tener un papel determinante la alteración de la microcirculación coronaria y la alteración funcional del endotelio⁴³. La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en ausencia de otra causa que la justifique se considera la fase temprana de esta alteración cardíaca. Es importante destacar que la presencia de microalbuminuria se asocia a la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo⁴⁴.

El hecho de que sólo una tercera parte de los diabéticos desarrolle esta enfermedad del músculo cardíaco y que no exista una clara relación con el grado de control metabólico hace suponer que podría existir una predisposición genética que favorezca el desarrollo de enfermedad del músculo cardíaco del diabético e insuficiencia cardíaca. Es especialmente importante identificar de manera temprana a los pacientes diabéticos con enfermedad del músculo cardíaco, debido al especial mal pronóstico que presentan en el curso de un síndrome coronario agudo. En este sentido, destaca el incremento cuantificable de ecodensidad miocárdica, que podría corresponder a un aumento en el depósito de colágeno y que en un futuro se podría convertir en un marcador temprano de enfermedad del músculo cardíaco del diabético⁴⁵.

Las concentraciones plasmáticas de glucosa en el momento del ingreso por un síndrome coronario agudo son un importante factor pronóstico, incluso en pacientes no diabéticos^{46,47}. En el estudio REGICOR, los pacientes con una glucemia superior a 6,67 mmol/l

(120 mg/dl) en el momento de su ingreso por IAM presentaron una mortalidad en los primeros 28 días 4 veces más elevada que la de aquellos pacientes con cifras inferiores, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular y que el propio antecedente de diabetes⁴⁸. El estudio DIGAMI⁴⁰ demostró que un control glucémico optimizado (< 180 mg/dl) durante la fase aguda del IAM permitía una reducción significativa de la mortalidad a un año del 30% y a 3-4 años del 11%.

Los pacientes diabéticos que sobreviven a complicaciones inmediatas de un síndrome coronario agudo padecen IAM recurrentes, mortales y no mortales, con mayor frecuencia que los no diabéticos. Además, la mortalidad a los 28 días de un IAM sin onda Q fue del 14 y del 9%, y del 22 y del 8% en varones y mujeres, diabéticos y no diabéticos, respectivamente⁴⁹.

Igualmente, los pacientes diabéticos hospitalizados por angina inestable presentan una mortalidad al año superior a la de los no diabéticos, con cifras del 25 y del 10%, respectivamente⁵⁰.

En nuestro medio, los principales predictores independientes de mortalidad a los 90 días de los pacientes con angina inestable incluidos en los estudios RESCATE y PEPA fueron la DM, la presencia de insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso y la desniveleación del segmento ST^{20,21}.

Peores resultados del tratamiento trombolítico

Inicialmente, el estudio ISIS-II (Study of Infarct Survival-II) demostró que los pacientes diabéticos tratados con estreptocinasa tenían un 31% de mejoría en la supervivencia al IAM respecto a los pacientes tratados con placebo, frente al 23% observado en la población no diabética⁵¹. No obstante, existen datos que indican que en pacientes con IAM la administración de fibrinolíticos es menos frecuente en los diabéticos que en los no diabéticos⁵².

Por otro lado, en el estudio TAMI se observó mayor mortalidad intrahospitalaria y a las 6 semanas en pacientes diabéticos sometidos a fibrinólisis que en los no diabéticos⁵². En el estudio GISSI-2 se consiguió una reperusión satisfactoria con menor frecuencia en pacientes diabéticos que en no diabéticos. La mortalidad intrahospitalaria en pacientes tratados con rt-PA fue del 7,4% en pacientes sin DM, del 15,4% en pacientes con DM tipo 1 y del 12,4% en diabéticos tipo 2. En pacientes tratados con estreptocinasa, las tasas de mortalidad respectivas fueron del 7,2, 17,4 y 10,9%. No se observaron diferencias significativas de mortalidad en función del tipo de fibrinolítico utilizado⁴².

Las anomalías del sistema fibrinolítico, como las concentraciones elevadas de PAI-1, junto a una enfermedad coronaria más extensa en pacientes diabéticos y los estados de resistencia a la insulina pueden expli-

car las tasas más bajas de reperfusión⁵³.

Los pacientes diabéticos con IAM deben ser considerados de alto riesgo; se debe realizar tratamiento fibrinolítico temprano y considerar un enfoque terapéutico más agresivo, con una revascularización temprana en aquellos con una anatomía adecuada.

Peor resultado de los procedimientos de revascularización coronaria

Tanto la cirugía de derivación aortocoronaria como la angioplastia son técnicas efectivas para conseguir la revascularización coronaria en los pacientes diabéticos. La cirugía coronaria no presenta una mayor mortalidad postoperatoria en los pacientes diabéticos, pero los resultados a largo plazo son peores, fundamentalmente por la persistencia de los factores de riesgo, en especial la dislipemia⁵⁴.

Los resultados inmediatos de la angioplastia en los pacientes diabéticos son similares a los obtenidos en los no diabéticos, aunque a los 6 meses el porcentaje de reestenosis es superior⁵⁵. La reestenosis en los diabéticos se debe a una hiperplasia exagerada de la íntima⁵⁶. Diversos estudios, como el STRESS I y II, han demostrado que el *stent* en los pacientes diabéticos disminuye la tasa de reestenosis⁵⁷. Hay que señalar que los bloqueadores de los receptores plaquetarios de las glucoproteínas IIb/IIIa han mejorado los resultados de la angioplastia coronaria con *stent* y sin él también en pacientes diabéticos⁵⁸. Con independencia de la mayor incidencia de reestenosis, es importante tener en cuenta que la afección coronaria en los pacientes diabéticos suele ser más extensa y difusa y, por tanto, la posibilidad de conseguir una revascularización completa con la angioplastia es menor⁵⁹. Hay que considerar que la mortalidad en los primeros 2 años en pacientes diabéticos sometidos a angioplastia es 4 veces superior a la de los no diabéticos; además, presentan una mayor proporción de acontecimientos coronarios a largo plazo y precisan un 35% más revascularizaciones que los no diabéticos⁶⁰.

El estudio BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Trial), en el que se comparó el efecto de la angioplastia frente a la cirugía de derivación aortocoronaria, evidenció que la mortalidad a 5 años era superior con ambas técnicas en los pacientes diabéticos frente a los no diabéticos, y mayor en el grupo de pacientes sometidos a angioplastia⁶¹. Las complicaciones iniciales (mortalidad o IAM) fueron, sin embargo, menores con angioplastia que con cirugía. Por tanto, parece razonable indicar angioplastia en pacientes con DM, especialmente en la de tipo 2, con enfermedad preferentemente de uno o dos vasos que no presenten alguno de los factores favorecedores de reestenosis, como tamaño arterial inferior a 3 mm, lesiones largas o en las que se espera reestenosis residual, o en aquellos en los que se considere que el riesgo de complica-

ciones de la cirugía no es aceptable⁶⁰.

RECOMENDACIONES PARA MEJORAR EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN PACIENTES DIABÉTICOS

Control de factores asociados al riesgo cardiovascular en el paciente diabético

Debido a que el riesgo de muerte cardiovascular y de EC está significativamente aumentado en la DM, el impacto de los cambios en los factores de riesgo cardiovascular convencionales puede tener una repercusión mucho mayor entre los pacientes diabéticos. Los factores de riesgo cardiovascular deben ser tratados en el paciente diabético de forma agresiva y temprana. Se ha calculado que para cada nivel de anormalidad de cada factor de riesgo los diabéticos tienen entre 2-4 veces más riesgo de EC. Este aumento de riesgo es más pronunciado en las mujeres⁶² (fig. 3).

Por otro lado, llama la atención la escasa proporción de diabéticos con EC que en España cumplen los objetivos recomendados en cuanto a valores de presión arterial y lípidos plasmáticos (tabla 4). El estudio CARDIO-TENS demostró que menos del 30% de los diabéticos con EC tenía un adecuado control tensional (menor de 130/85 mmHg) y tan sólo el 12% de los pacientes con DM y EC tenía un colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) inferior a 100 mg/dl⁶³.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) aparece con una frecuencia 2-3 veces superior en los diabéticos que en la población general, especialmente en varones menores de 50 años, de raza negra y nivel socioeconómico más bajo. Esta asociación entre DM e HTA es debida posiblemente a la situación de insulinoresistencia e hiperinsulinismo presentes en los sujetos diabéticos y esta-

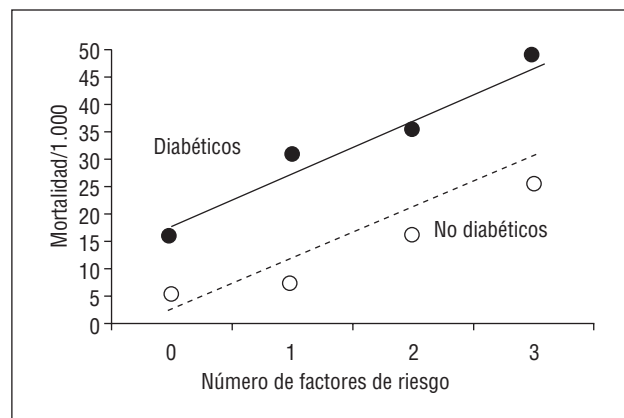


Fig. 3. Efecto sinérgico de la diabetes mellitus asociada a otros factores de riesgo cardiovascular (adaptada de Assmann y Schulte⁶²).

TABLA 4. Objetivos terapéuticos en cada factor de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus

Factor	Objetivo
Tabaco	Abandono completo
Ejercicio físico regular	Siempre que no existan contraindicaciones
Índice masa corporal	< 27 kg/m ²
HbA _{1c}	< 7% (< 6% si factible)
cLDL	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)
cHDL	
Mujer	> 45 mg/dl (1,15 mmol/l)
Varón	> 35 mg/dl (0,9 mmol/l)
Triglicéridos	< 150 mg/dl (1,7 mol/l)
Presión arterial	< 130/85 mmHg si proteinuria < 1 g/24 h < 125/75 mmHg si proteinuria > 1 g/24 h Edad > 60 años < 140/90 mmHg Hipertensión arterial sistólica aislada Si PAS >180: objetivo PAS < 160 mmHg Si PAS > 160 y < 179: objetivo PAS < 140 mmHg
Ácido acetilsalicílico	80-325 mg/día si otros factores de riesgo o microalbuminuria y en ausencia de contraindicaciones
Bloqueadores beta	Siempre en prevención secundaria si no hay contraindicaciones
IECA o ARA II	Si hay hipertensión arterial, microalbuminuria o tras síndrome coronario agudo

IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II (adaptado de González-Juanatey et al⁶³).

dos de intolerancia a la glucosa. La HTA parece encontrarse presente en más del 85% de los pacientes diabéticos con acontecimientos cardiovasculares⁶⁴.

El estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) demostró una gran reducción de acontecimientos cardiovasculares en el grupo que presentaba la presión arterial diastólica más baja, por debajo de 80 mmHg; el número de acontecimientos fue de aproximadamente la mitad de los encontrados en el grupo con presión arteriales por encima de 90 mmHg⁶⁵.

Los estudios Micro-HOPE y UKPDS han demostrado que un control óptimo de la presión arterial en los pacientes diabéticos disminuye el riesgo de EC y aumenta la supervivencia en este grupo de pacientes. El objetivo del tratamiento antihipertensivo debe ser la obtención de cifras de presión arterial < 130/80 mmHg y, si existe proteinuria > 1 g/24 h, las cifras deseables deben ser inferiores a 125/75 mmHg. Los fármacos de elección serán los IECA, aunque pueden usarse también los ARA II, los bloqueadores beta (teniendo en cuenta su efecto hiperglucemiante), los diuréticos o los antagonistas del calcio y, muchas veces, la combinación de varios fármacos antihipertensivos^{66,67}.

Dislipemia

La dislipemia es uno de los principales factores implicados en el aumento del riesgo cardiovascular asociado a la DM. Al contrario de lo que ocurre en la DM tipo 1, las alteraciones lipídicas presentes en la DM tipo 2, aunque mejoran, no desaparecen con la optimización del control glucémico⁶⁸. Alrededor del 40-50% de los pacientes diabéticos presentan valores de cLDL superiores a 130 mg/dl⁶⁹.

El beneficio del tratamiento con estatinas de los diabéticos con IAM incluidos en los estudios 4S, CARE y LIPID fue significativamente superior al observado en los no diabéticos. Estos estudios indican que la reducción del colesterol reduce más del 70% el riesgo de muerte y recurrencias de acontecimientos coronarios en pacientes diabéticos⁷⁰.

En pacientes con DM, el riesgo cardiovascular es equivalente al de los pacientes que ya han presentado algún episodio de EC. Según los criterios de la American Diabetes Association y del tercer informe del National Cholesterol Education Program, los objetivos en el paciente diabético apuntan a conseguir un cLDL menor o igual a 100 mg/dl^{71,72}. Es recomendable mantener las concentraciones de triglicéridos por debajo de 150 mg/dl, especialmente en pacientes con EC o con varios factores de riesgo⁷³.

Las medidas higienicodietéticas y la optimización del control glucémico son la base del tratamiento de la dislipemia diabética, pero muchas veces será necesaria la intervención farmacológica con estatinas, fibratos o ambos⁷⁴.

Tabaco

El tabaco tiene un efecto procoagulante, que favorece la aparición de acontecimientos agudos, y proinflamatorio, que acelera el proceso arteriosclerótico, especialmente en la mujer, y presenta un efecto sinérgico con la DM. El estudio MRFIT demostró que, al aumentar del nivel de tabaquismo, el riesgo de muerte cardiovascular entre los pacientes diabéticos era 3-4 veces mayor que entre los individuos no diabéticos⁷⁵. Es fundamental, por tanto, aconsejar decididamente el abandono del hábito tabáquico en todos los pacientes diabéticos.

Estilos de vida saludable (ejercicio físico, control del sobrepeso y dieta)

Numerosos trabajos señalan la obesidad y la resistencia a la insulina como los factores de riesgo principales para la DM tipo 2. Como promedio, los diabéticos tipo 2 son más obesos y con una obesidad más central o androide que los sujetos no diabéticos⁷⁶. Un estudio reciente ha demostrado que niños y adolescentes obesos presentan una alta prevalencia de intolerancia a la glu-

cosa y de resistencia a la insulina⁷⁷. Por ello, es especialmente importante evitar la obesidad ya desde edades tempranas y educar en la práctica de ejercicio regular, así como en los hábitos de vida saludable.

La actividad física regular mejora la sensibilidad a la insulina⁷⁸, disminuye las concentraciones plasmáticas de glucosa⁷⁹, reduce la grasa corporal⁸⁰, mejora el perfil lipídico⁸¹ y disminuye la probabilidad de desarrollar DM⁸².

Todos los pacientes diabéticos deberían concienciarse de la necesidad de adoptar estilos de vida saludable, y aquellos afectados de EC deben ser candidatos preferentes para ser incluidos en programas de rehabilitación cardíaca.

Control de la glucemia y de la resistencia a la insulina

Parece existir una relación directa entre los valores de glucemia y el riesgo cardiovascular. En el estudio UKPDS, la mejoría del control glucémico (reducciones de 0,9 puntos de la HbA_{1c}) se asoció con una disminución del 10% en la mortalidad global y una reducción del 16% en los IAM⁸³. Los estudios epidemiológicos sugieren consistentemente que la prevención de la enfermedad macrovascular en pacientes diabéticos requiere mantener los valores de HbA_{1c} < 6% durante el máximo tiempo posible⁸⁴.

Independientemente del estado diabético, existe una clara relación del riesgo de EC con los valores de glucosa plasmática a las 2 h de una prueba de tolerancia oral a la glucosa y la glucemia basal⁸⁵. Parece que el umbral a partir del cual aumenta el riesgo cardiovascular es tan bajo como 5,5 mmol/l en ayunas y 6,5 mmol/l a las 2 h de una prueba de tolerancia oral a la glucosa⁸⁶.

En todo paciente diabético se debe mantener el mejor control metabólico posible para prevenir las complicaciones tardías, no olvidando que las medidas iniciales deben incluir siempre los cambios en los hábitos de vida⁷⁴.

Tratamiento con antiagregantes plaquetarios

Los resultados de un metaanálisis de 145 estudios prospectivos permiten recomendar el tratamiento con aspirina (80-325 mg/día) en todos los pacientes con DM que presentan enfermedad cardiovascular y en prevención primaria en diabéticos con otro factor de riesgo cardiovascular⁸⁷.

Tratamiento con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Diversos estudios han demostrado que los inhibido-

res de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y, más recientemente, algunos antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), son útiles en el control de la presión arterial, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. Por otro lado, estos fármacos presentan un efecto de protección renal en pacientes con microalbuminuria, mejoran la sensibilidad a la acción de la insulina, disminuyen la incidencia de insuficiencia cardíaca en el síndrome coronario agudo y reducen la mortalidad cardiovascular en el paciente diabético⁸⁸⁻⁹¹. El estudio GISSI-3 demostró que el uso de IECA en el IAM reducía la mortalidad a los 6 meses exclusivamente en los pacientes diabéticos (12,9% en los pacientes con DM tratados frente al 16,1% de los aleatorizados a placebo)⁹². Los resultados del estudio HOPE han aportado nuevas evidencias para la utilización de IECA en pacientes diabéticos con EC⁶⁶.

Los resultados del estudio CARDIOTENS demuestran que apenas el 50% de pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica recibían un IECA y sólo un 14% de los diabéticos en tratamiento con IECS recibían también concomitante con un bloqueador beta⁶³.

Tratamiento con bloqueadores beta

Existe suficiente información para asegurar que el uso de bloqueadores beta en el postinfarto también es beneficioso en los pacientes diabéticos, e incluso más que en los no diabéticos. El uso de bloqueadores beta disminuye la mortalidad coronaria en un 37% en los pacientes diabéticos, mientras que en el conjunto de los enfermos con EC la reducción es del 13%, beneficio que se mantiene si consideramos el reinfarcto⁹³.

Es especialmente destacable que en el estudio CARDIOTENS se observó que sólo un 26% de los pacientes diabéticos con EC recibían bloqueadores beta y que sólo el 39% de éstos era tratado simultáneamente con una estatina⁶³.

DETECCIÓN PRECOZ DE LA ENFERMEDAD ARTERIOSCLERÓTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS. PERSPECTIVAS FUTURAS EN EL CAMPO DE LA PREVENCIÓN

La detección de EC asintomática en pacientes diabéticos permitirá la aplicación de programas de prevención, el inicio temprano de tratamiento antianginoso y la terapia con técnicas de revascularización precoces en pacientes de alto riesgo⁹⁴. La propia consideración de la DM como equivalente de EC, aunque no existan antecedentes de acontecimientos coronarios, debería traducirse en un control más estricto de estos pacientes y de sus factores de riesgo cardiovascular, considerando criterios de prevención secundaria².

La edad, las concentraciones de glucemia, la presencia de hipertensión, el hábito tabáquico⁹⁵ y la presencia

de microalbuminuria se consideran predictores mayores de enfermedad macrovascular en pacientes diabéticos⁹⁶. Estos datos obligan a revisar las actuales indicaciones de estudio cardiológico en pacientes con DM (tabla 5)⁹⁷. La edad, las concentraciones de triglicéridos y apoproteína A-I, la duración de la DM y el control glucémico se consideran determinantes de la extensión y gravedad de la EC en el paciente diabético⁹⁸. Las concentraciones sanguíneas elevadas de proteína C reactiva y de interleucina 6 parecen comportarse también como marcadores de riesgo para el desarrollo de DM⁹⁹.

Por otro lado, se están desarrollando métodos de diagnóstico temprano de enfermedad arteriosclerótica precoz en los pacientes diabéticos, como la eco-Doppler de la arteria braquial¹⁰⁰ o la detección de calcificaciones coronarias mediante tomografía computarizada con haz de electrones¹⁰¹ que permitirán una mejora del pronóstico de la enfermedad vascular asociada a la DM.

No debemos olvidar que los estudios de perfusión miocárdica de esfuerzo mediante gammagrafía tomográfica computarizada de emisión de fotón único (SPECT) permiten estratificar el pronóstico, tanto de pacientes diabéticos como no diabéticos, pero que la gradación de la hipoperfusión se asocia a mayor gravedad en los primeros¹⁰².

En los últimos años está adquiriendo una importancia creciente el estudio de determinados polimorfismos genéticos, como el polimorfismo en la posición -308 del TNF, como marcadores de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y, por tanto, de desarrollar DM y sus complicaciones cardiovasculares¹⁰³.

Más recientemente, se ha estudiado la función de los receptores activados por el proliferador del peroxisoma (PPAR), miembros de una superfamilia de receptores nucleicos de factores de transcripción activados por ligandos. En particular, el PPAR γ (que existe como un heterodímero asociado al receptor nuclear retinoide X, o RXR, ligado a la región promotora de varios genes diana) parece estar relacionado con la inhibición de la transcripción de los genes diana o, en presencia de ciertas proteínas activadoras (ligandos) del heterodímero, con su activación¹⁰⁴. La actividad del heterodímero PPAR γ -RXR se ha relacionado con un aumento de la resistencia a la insulina y su inactivación mediante ligandos con una mejoría en la acción de la insulina. Los agonistas de los PPAR γ , como los nuevos antidiabéticos orales de la clase de las glitazonas, han demostrado aumentar la sensibilidad periférica a la insulina y mejorar el estado de resistencia a la insulina en pacientes diabéticos tipo II¹⁰⁵. Además del control glucémico, los pacientes diabéticos tratados con glitazonas mejoraron todos los componentes del síndrome metabólico¹⁰⁵, y un estudio demostró incluso cierta regresión de la aterosclerosis¹⁰⁶. Estos conocimientos conducirán sin duda a un mejor manejo de la insulinorresistencia y de los estados prediabéticos y diabéticos mediante el desarrollo de nuevos fármacos

TABLA 5. Indicaciones de estudio cardiológico en pacientes diabéticos

1. En presencia de síntomas que sugieren cardiopatía isquémica
2. Electrocardiograma de reposo con signos indicativos de infarto de miocardio o de isquemia
3. Arteriopatía periférica
4. Enfermedad carotídea
5. Aneurisma abdominal de origen arteriosclerótico
6. Pacientes sedentarios o de edad superior a 35 años que desean iniciar ejercicio vigoroso
7. Presencia de dos o más factores de riesgo:
 - Colesterol total > 240 mg/dl; cLDL > 160 mg/dl
 - o cHDL < 35 mg/dl
 - Presión arterial > 140/90 mmHg
 - Tabaquismo
 - Historia familiar de muerte prematura por enfermedad coronaria
 - Microalbuminuria (algunos autores recomiendan siempre estudio cardiológico)

Adaptada de American Diabetes Association⁹⁷.

que mejoren la sensibilidad a la acción de la insulina¹⁰⁷. Algunas variantes genéticas de PPAR α , otro receptor de la superfamilia descrita con anterioridad, se han relacionado con estados de resistencia a la insulina o de mayor sensibilidad a factores ambientales relacionados con la aparición de DM¹⁰⁸.

Por otro lado, otro hecho destacable son los resultados de un subestudio del WOSCOPS, que demuestran que la pravastatina reduce en un 30% la posibilidad de desarrollar DM, hecho que se puede explicar probablemente por la capacidad que tiene la pravastatina de reducir las concentraciones de citocinas proinflamatorias y de mejorar la función endotelial¹⁰⁹.

Seguramente, ensayos como el ACCORD, que está en la actualidad en marcha, proporcionarán información sobre los beneficios del tratamiento intensivo, tanto del control diabético como de la hipertensión y la dislipemia en los pacientes con DM¹¹⁰.

CONCLUSIONES

La DM, a la vez que una enfermedad endocrino-metabólica, es una vía de lesión vascular especialmente agresiva y, por tanto, su tratamiento debe incluir todas las medidas que contribuyan a reducir su elevada morbimortalidad. Además de la hiperglucemia y de la resistencia a la insulina, en estos pacientes, la detección y el tratamiento intensivo de los principales factores de riesgo cardiovascular, en particular de la hipertensión, deben considerarse prioritarios. Es necesario modificar las actitudes de los pacientes diabéticos en la adquisición de hábitos de vida saludable. Los objetivos preventivos deben ser máximos y equivalentes a las medidas de prevención secundaria en sujetos no diabéticos que ya tienen EC.

La disminución de la elevada morbimortalidad por enfermedad cardiovascular en el paciente diabético

precisa un abordaje y un esfuerzo multidisciplinarios y agresivos. En un futuro próximo se dispondrá de información genética suficiente para orientar y dirigir la terapéutica de la forma más efectiva posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel W, McGee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 1979;2:120-6.
2. 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.
3. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;281:1291-7.
4. Sánchez-Recalde A, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:751-63.
5. Califf RM. La diabetes y el cardiólogo: un llamamiento a la acción. En: Fletcher GF, Grundy SM, Hayman L, editores. *Grandes temas en cardiología: 33rd ACC New York Cardiovascular Symposium*. Barcelona: Medical Trends 2002; p. 61-9.
6. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2000;115:534-9.
7. Costa B, Franch J, Martín F, Morató J, Donado A, Basora J, et al. IGT Research Group. Impact of the American Diabetes Association diagnosis criteria in high risk Spanish population. *Diab Res Clin Pract* 1999;46:75-81.
8. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila JS, Pavesi M, et al, and the REGICOR Investigators. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:707-15.
9. Costa B, Piñol JL, Martín F, Donado A, Castell C, y Grupo de Investigación ITG. Incidencia significativa de la diabetes tipo 2 en la población española de alto riesgo. Resultados del Estudio ITG (2). *Med Clin (Barc)* 2002;118:287-93.
10. Costa B, Martín F, Donado A, Parera F, Piñol JL, Basora J, et al, y el Grupo de Investigación ITG (Reus-Tarragona). Diabetes ignorada y otras alteraciones del metabolismo glucídico en la población española de alto riesgo: el Estudio ITG. *Med Clin (Barc)* 2000;114:601-8.
11. López-Bescós L, Cosín J, Elosua R, Cabadés A, De los Reyes M, Arós F, et al, en nombre de los investigadores del estudio PANES. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:1045-56.
12. Tomás L, Varas C, Pérez I, Puig T, Balaguer I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio MANRESA. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1146-54.
13. EUROASPIRE Study Group. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. European action on secondary prevention through interventions to reduce events *Eur Heart J* 1997;18:1569-92.
14. Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al, en representación de los investigadores del estudio IBERICA. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Rev Esp Cardiol* 2001;54:443-52.
15. Velasco JA, Cosín J, López-Sendón JL, de Teresa E, de Oya M, Carrasco JL, et al. Grupo de Investigadores del estudio PREVESE. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:406-15.
16. Cabadés A, López Bescós L, Aros F, Loma-Orsorio A, Bosch X, Pabón P, et al. Investigadores del PRIAMHO. Características clínicas y evolutivas de los IAM ingresados en UCIC de los hospitales españoles - El Estudio PRIAMHO. (Proyecto de Registro de Infartos Agudos de Miocardio Hospitalarios). *Rev Esp Cardiol* 1996;49(Suppl):70.
17. Marrugat J, Ferrières J, Masiá R, Ruidavets J, Sala J, and the MONICA-Toulouse and REGICOR investigators. Differences in use of coronary angiography and outcome of myocardial infarction in Toulouse (France) and Gerona (Spain). *Eur Heart J* 2000;21:740-6.
18. Cabadés A, Echanove I, Cebrián J, Cardonba J, Valls F, Parra V, et al. Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto de miocardio en la Comunidad Valenciana en 1995: resultados del registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia Alicante y Castellón). *Rev Esp Cardiol* 1999;52:123-33.
19. Velasco JA, Llargués E, Fitó R, Sala J, Del Río A, De los Arcos E. Prevalencia de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico al alta hospitalaria en el paciente coronario. Resultados de un registro multicéntrico nacional (Programa 3C). *Rev Esp Cardiol* 2001;54:159-68.
20. Lupón J, Valle V, Marrugat J, Elosua R, Serés L, Pavesi M, et al, for the RESCATE Investigators. Six-month outcome in unstable angina patients without previous myocardial infarction according to the use of tertiary cardiologic resources. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1947-53.
21. Bermejo García J, López de Sa E, López-Sánchez JL, Pabón Osuna P, García-Morán E, Bethencourt A, et al, en representación de los investigadores del Proyecto de Estudio Pronóstico de la Angina (PEPA). Angina inestable en el anciano: perfil clínico, manejo y mortalidad a los 3 meses. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1564-72.
22. Haffner SM, Letho 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;33:229-34.
23. Laakso M. Hyperglycemia and Cardiovascular Disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:937-42.
24. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676-85.
25. Barret-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983;118:489-96.
26. Countinho M, Gerstein HV, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
27. Balkau B. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1999;1(Suppl):S23-S31.
28. Camps I, Biarnes J, Fernández-Real JM, Soler J, Farnández Castañer M, Insa R. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico en familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 1999;112:281-4.
29. Pravenne M, Kurtz TW. Genetics of CD36 and the hypertension metabolic syndrome. *Semin Nephrol* 2002;22:148-53.
30. Lewis EJ, Lawrence G, Clarke W, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type II diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
31. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-18.
32. Krolewski AS, Warram JH, Valsania P. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;

- 90(Suppl):56S-61S.
33. Hancu N, Leiva DA. Enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus: impacto sanitario y patogenia. *Cardiovascular Risk Factors* 2001;5:251-61.
 34. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1987;294:1651-4.
 35. Earle K, Walker J, Hill C, Viebriti GC. Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin dependent diabetes with nephropaty. *N Engl J Med* 1992;326:673-7.
 36. Scheid-Nave C, Barret-Connor E, Wingard DL. Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation* 1990;81:899-906.
 37. Irace L, Larussi D, Guadagno I, Tedesco MA, Perna B, Ratti G, et al. Left ventricular performance and autonomic dysfunction in patients with long-term insulin-dependet diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1996;33:269-73.
 38. Miettinen H, Lehto S, Salomaa VI, Mahonem M, Niemela H, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction (Finmonica Miocardial Infarction Register Study). *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
 39. Sala J, Marrugat J, Masia R, Porta-Serra M, and the REGICOR Investigators. Improvement in survival after myocardial infarction between 1978-85 in the REGICOR study. *Eur Heart J* 1995;16:779-84.
 40. Malmberg K, Ryden L, Hamstem A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H, of the DIGAMI Study group. Effects of insulin treatment on cause-specific one year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;17:1337-44.
 41. Kannel WP, McGree DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;241:2035-8.
 42. Zuanatti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: Data from the GISSI-2 Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1778-94.
 43. Fernández-Fúnez A, Cabrera R, Hernández A. Enfermedad del músculo cardíaco en la diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2000;115:27-35.
 44. Watschinger B, Brunner C, Wagner A, Schnack C, Prager R, Weissel M, et al. Left ventricular diastolic impairment in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Nephron* 1993;63:145-51.
 45. Di Bello V, Talarico I, Picano E, Di Muro C, Landini L, Paterni M, et al. Increased echodensity of myocardial wall in the diabetic heart: an ultrasound tissue characterization study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1408-15.
 46. Oswald GA, Corcoran S, Yudkin JS. Prevalence and risks of hyperglycemia and undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1984;1:1264-7.
 47. Norhamman AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827-31.
 48. Sala J, Marrugat J, González de Molina FJ, Fernández-Real JM, Gil M, Masía R, et al, for the REGICOR Investigators. Short-term mortality myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission [en prensa]. *J Epidemiol Comm Health* 2002.
 49. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:736-44.
 50. Fava S, Azzopardi J, Agius-Muscat H. Outcomes of unstable angina in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997;14:209-13.
 51. ISIS-II Collaborative Study Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
 52. Granger CB, Califf RM, Young S, Landela R, Samaha J, Worley S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) study group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:920-5.
 53. Rigla M, Pérez A, De Leiva A. Disfunción endotelial, alteraciones de la coagulación hiperhomocisteinemia en la diabetes mellitus. *Cardiovascular Risk Factors* 2001;5:296-302.
 54. Barzilay JL, Kronnal RA, Bittner V, Eaker E, Evans C, Foster ED. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients > 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry). *Am J Cardiol* 1999;74:334-9.
 55. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Menhran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1988;32:584-9.
 56. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA. Increased reestenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95:1366-9.
 57. Savage M, Fischman D, Slota P, Rake P, Leon M, Schaz R, et al. Coronary Interventions in the diabetic patient: improved outcome following intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(Supl A):188A.
 58. Elezi S, Kastrati A, Pache A, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, et al. Diabetes Mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1866-73.
 59. Esmatjes E, Vidal J. Patología del corazón de origen extracardíaco (XI). Repercusión cardíaca de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:661-70.
 60. Pascual DA, Valdés M, García F, Garzón A, González J, García A, et al. Influencia de la diabetes mellitus en los resultados clínicos tardíos de la revascularización coronaria con *stents*. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:261-8.
 61. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
 62. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1998;116:1713-24.
 63. González-Juanatey JR, Alegría E, García JM, González I, Vicente J. Impacto de la diabetes en las enfermedades cardíacas en España. Estudio CADIOTENS 1999. *Med Clin (Barc)* 2001;116:686-91.
 64. Pou JM, Rigla M. Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular en la diabetes. *Cardiovascular Risk Factor* 2001;5:288-94.
 65. 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.
 66. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
 67. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *BMJ* 1998;317:703-13.
 68. Wägner AM, Pérez A. Dislipemia diabética y riesgo cardiovascular. *Cardiovascular Risk Factors* 2001;5:277-87.
 69. Goldberg RB, Capuzzi D. Lipid disorders in type 1 and type 2 diabetes. *Clin Lab Med* 2001;21:147-72.
 70. Pyorala K. Ensayos cardiovasculares en la diabetes: pasado y presente. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1553-60.

71. American Diabetes Association. Management of dyslipemia in adults with diabetes (Position statement). *Diabetes Care* 2001; 24(Suppl):58-61.
72. Conti CR. Evolution of NECP guidelines: ATP1-ATPIII risk estimation for coronary heart disease in 2002. National Cholesterol Education Program. *Clin Cardiol* 2002;25:89-90.
73. Caixas A, Ordóñez-Llanos J, de Leiva A, Payés A, Homs R, Pérez A. Optimization of glycemic control by insulin therapy decreases the proportion of small dense LDL particles in diabetic patients. *Diabetes* 1997;46:1207-13.
74. Wäner A, Rigla M, Pérez A. Prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus. *Cardiovascular Risk Factors* 2001;10:304-12.
75. Ockene JK, Shaten BL. Cigarette smoking in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Introduction, overview, method, and conclusions. *Prev Med* 1991;20:552-63.
76. Everhart J, Pettit D, Bennett P. Duration of obesity increases incidence of NIDDM. *Diabetes* 1992;41:235-40.
77. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WT, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346:802-10.
78. Harding AH, Williams DE, Hennings SH, Mitchell J, Wareham NJ. Is the association between dietary fat intake and insulin resistance modified by physical activity? *Metabolism* 2001; 50:1186-92.
79. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-27.
80. Walker KZ, Piers LS, Putt RS, Jones JA, O'Dea K. Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycemic women and men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:555-61.
81. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MS, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arc Intern Med* 1991;151:1141-7.
82. Tuomielehto J, Linstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Llanne-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.
83. 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
84. Anderson DKG, Svärdsuldd L. Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:1534-43.
85. Bjornholt J, Erksen G, Aaser E, Sandvik L, Nitter-Hauge S, Jervell J, et al. Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death: results from a 22-year follow-up of healthy non-diabetic men. *Diabetes Care* 1999;22:45-9.
86. Hertzog G. Is glucose a continuous risk factor for cardiovascular mortality. *Diabetes Care* 1999;22:659-60.
87. 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.
88. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Lazzari P, Mugellini A, Lusardi P. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduced fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:616-20.
89. Hanson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner K, 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 (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
90. Sowers JR, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:969-70.
91. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000; 57:1803-17.
92. Zuanett G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G. 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.
93. Kendall ML, Lynch KP, Hjalmarsen A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995;123:358-67.
94. Amoudia-Blasco FJ, Navarro J. Enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2002;118:306-11.
95. Abu-Lebdeh HS, Hodge DO, Nguyen TT. Predictors of macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2001;76:707-12.
96. Kuuusisto J, Mykkanen L, Pyorola K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria: a new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995;90:831-7.
97. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1551-9.
98. Syvanne M, Pajunen P, Kahri J, Lahpera S, Ehnholm C, Nieminen MS, et al. Determinants of the severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects. *Coronary Artery Dis* 2000;12:99-106.
99. Pradahan A, Manson J, Rifai N, Buring J, Ridker P. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;18:327-34.
100. Bae JH. Noninvasive evaluation of endothelial function. *J Cardiol* 2001;37(Suppl):89-92.
101. Mielke CH, Shields JP, Broemelin LD. Coronary artery calcium, coronary artery disease and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;53:55-61.
102. Kang X, Berman DS, Lewin HC, Cohen I, Friedman JD, Germano G, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999;138:1025-32.
103. Nicaud V, Raoux S, Poirier O, Cambien F, O'Reilly DS, Tiret L. The TNF-alpha/G-308^a polymorphism influences insulin sensitivity in offspring of patients with coronary heart disease. The European Atherosclerosis Research Study II. *Atherosclerosis* 2002;161:317-25.
104. Olefsky JM, Saltiel AR. PPAR γ and the treatment of insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:362-8.
105. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338:867-72.
106. Minamikawa J, Tanaka S, Yamuchi M, Inue D, Koshiyama H. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 1818-20.
107. Kaplan F, Al-Majali K, Betteridge DJ. PPARs, insulin resistance and type 2 diabetes. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:211-7.
108. Evans D, Aberle J, Wendt D, Wolf A, Beisegel U, Mann Wa. A polymorphism, L162V, in the peroxime proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) gene is associated with lower body mass index in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Mol Med* 2001;79:198-204.
109. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N. 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.
110. Califf RM. La diabetes y el cardiólogo: un llamamiento a la acción. En: Fuster V, editor. *Grandes temas de la Cardiología*. Barcelona: Medical Trends, 2002; p. 68.