

Diabetes y corazón

V. Barrios Alonso, R. Campuzano Ruiz y G. Guzmán Martínez

Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Las complicaciones macrovasculares son las principales causas de mortalidad (80%) de los pacientes diabéticos. De hecho, la diabetes se asocia con un incremento de entre 2 y 4 veces el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica. Por otra parte, en los últimos años se ha definido la miocardiopatía diabética como la presencia de disfunción ventricular en un paciente diabético en ausencia de otra causa que lo justifique. La miocardiopatía diabética y la aterosclerosis coronaria son las 2 entidades que más afectan al corazón del diabético. Además de ser más frecuente, la enfermedad cardíaca en el diabético tiene peor pronóstico que en el paciente no diabético. La mortalidad tras un infarto de miocardio llega a ser 2 veces superior a la de los pacientes no diabéticos, sobre todo por el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Contribuyen a ello varios factores: la isquemia silente es más frecuente en los diabéticos, retrasando el diagnóstico a fases más avanzadas de enfermedad aterosclerótica; la enfermedad es más grave y difusa que en no diabéticos y además puede concurrir la miocardiopatía diabética de forma subclínica. Por otra parte, la diabetes se asocia frecuentemente a otros factores de riesgo cardiovascular que empeoran el pronóstico. Por ejemplo, la prevalencia de hipertensión es 2 veces más frecuente en la población diabética, siendo causa de entre un 35% y un 75% de las complicaciones del paciente diabético. Las alteraciones de las lipoproteínas en el diabético hacen que para un mismo nivel de colesterol la incidencia de cardiopatía isquémica sea de 2 a 4 veces superior en los diabéticos. El control de ambos factores ha resultado en un aumento de la supervivencia de los pacientes diabéticos. En este trabajo se revisa la afectación cardíaca en el diabético y la evidencia existente sobre el control de los factores de riesgo en estos pacientes de alto riesgo.

Palabras clave: diabetes, enfermedad coronaria, miocardiopatía diabética, hipertensión, dislipidemias.

Barrios V, Campuzano R, Guzmán G. Diabetes y corazón. *Hipertensión* 2002;19(1):28-39.

Diabetes and heart

Macrovascular complications are the main causes of death (80%) in diabetic patients. In fact, diabetes increases from twice to fourfold the probability to develop ischemic heart disease. On the other hand, in the last years the diabetic cardiomyopathy has been described. This is defined as the presence of ventricular dysfunction in a diabetic patient in the absence of any other cause that may explain it. The diabetic cardiomyopathy and the coronary atherosclerosis are the 2 main entities regarding to the cardiac involvement in diabetics. Not only coronary artery disease is more common in diabetics, but it is also more severe than in non-diabetics. The mortality rate after a myocardial infarction is twice higher in diabetics, mainly due to the progression to heart failure. Some factors are involved in this process. Silent myocardial ischemia is more frequent in diabetes, what may delay the diagnosis to more advanced stages of the atherosclerotic disease. In diabetics, the coronary disease is more severe and diffuse than in non-diabetics. Even more, a subclinic diabetic cardiomyopathy may be present. Furthermore, diabetes is commonly associated to other cardiovascular risk factors which worsen the prognosis. For instance, the prevalence of hypertension is twice higher in diabetic population, and it is the cause of 35%-75% of the complications of the diabetics. The lipoprotein alterations in diabetics provoke that for the same cholesterol level the incidence of coronary artery disease is twice to fourfold higher in diabetics. The control of both risk factors results in an increase of survival in this population. This review is focused on the cardiac involvement in the diabetics and the current evidence on the control of risk factors in these high risk patients.

Key words: Diabetes, coronary artery disease, diabetic cardiomyopathy, hypertension, dyslipidemia.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos caracterizados por la hiperglucemia secundaria a un defecto en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambas. La hiperglucemia crónica se asocia con lesión, disfunción y fracaso a largo plazo de varios órga-

Correspondencia:

V. Barrios.
Servicio de Cardiología.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

nos, especialmente ojos, riñones, sistema nervioso, corazón y vasos sanguíneos. Estas complicaciones a largo plazo incluyen la retinopatía con potencial pérdida de la visión; nefropatía que puede conducir al fracaso renal agudo; neuropatía periférica con el riesgo de úlceras en pies, amputaciones y neuropatía de Charcot, y neuropatía autonómica que puede causar síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares, así como disfunción sexual. Hay una elevada incidencia de aterosclerosis a nivel coronario, vascular periférico y cerebrovascular. Con frecuencia en la población diabética se encuentra hipertensión arterial (HTA), alteraciones lipídicas y enfermedad periodontal.

La gran mayoría de los casos de diabetes se pueden clasificar en dos grandes categorías etiopatogénicas: la diabetes tipo 1, cuya causa es la absoluta deficiencia de secreción de insulina, y la diabetes tipo 2, que como causas tiene la combinación de la resistencia a la acción de la insulina y la inapropiada respuesta compensadora de secreción de insulina¹. La diabetes tipo 2 tiene una prevalencia del 7% según los actuales criterios diagnósticos de la *American Diabetes Association* (ADA)², y con frecuencia se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular. Las complicaciones a largo plazo son las que marcan el pronóstico de la diabetes tipo 2: enfermedad macrovascular o aterosclerótica (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica) y enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía). Tanto en el *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) con diabéticos tipo 1³ como el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) con los diabéticos tipo 2⁴⁻⁷ se demuestra que el grado de hiperglucemia está relacionado con el riesgo de complicaciones microvasculares, aunque su asociación con las complicaciones macrovasculares es menos cierto. Las complicaciones macrovasculares se encuentran entre las principales causas de morbilidad en personas con diabetes (fig. 1).

La miocardiopatía diabética y la aterosclerosis coronaria son las dos enfermedades que con más frecuencia afectan al corazón del diabético. Los cambios anatomofuncionales fundamentales que aparecen en el corazón del paciente diabético se expresan en la tabla 1.

Enfermedad cardíaca en el paciente diabético

Enfermedad del músculo cardíaco del diabético

En cuanto a la miocardiopatía diabética, recientemente denominada "enfermedad del músculo cardíaco del diabético" (EMCD)⁸ se define como la presencia de disfunción ven-

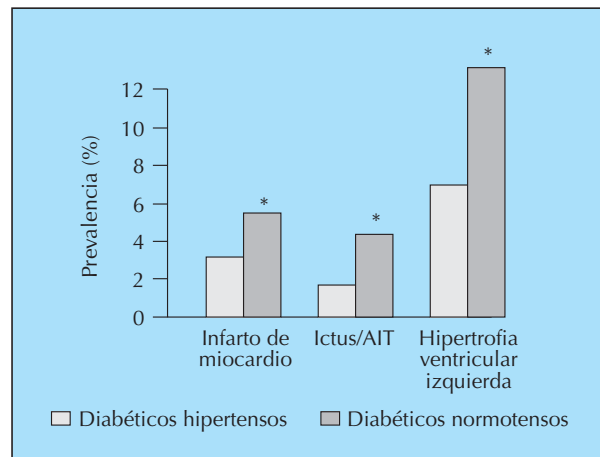


Fig. 1. Prevalencia de enfermedades cardiovasculares en diabéticos tipo 2 hipertensos. AIT: accidente isquémico transitorio.

tricular en un paciente diabético en ausencia de otra causa que lo justifique, por lo que se debe excluir: enfermedad coronaria aterosclerótica, HTA, valvulopatía, hipotiroidismo, alcoholismo, obesidad, anemia, alteraciones electrolíticas y consumo de fármacos que puedan modificar la función miocárdica⁹.

Referente a la patogenia de la EMCD están implicados varios factores:

1) La alteración de la microcirculación coronaria, tanto funcional como estructural, da lugar a una situación de isquemia mantenida y a una permeabilidad anormal del vaso que permite la extravasación de albúmina con edema intersticial. Esta circunstancia modifica la composición de la matriz intersticial del miocardio y promueve el depósito de colágeno.

2) El metabolismo del calcio se encuentra alterado de manera que se producen modificaciones en los mecanismos de contracción y relajación del miocardio.

3) La deficiente utilización de la glucosa por los miocitos cardíacos hace que la obtención de energía sea a través de la betaoxidación de los ácidos grasos con el depósito de diglicéridos y triglicéridos en su interior.

TABLA 1
Cambios anatomofuncionales del corazón en la diabetes mellitus

Mayor masa ventricular izquierda
Prolongación del período de preeyección y acortamiento del tiempo de eyección
Reducción de la función sistólica del ventrículo izquierdo
Menor fracción de eyección en respuesta al ejercicio por tener disminuida la reserva cardíaca
Mayor rigidez arterial

4) En etapas avanzadas de la diabetes existe una menor respuesta cardíaca a las catecolaminas debido fundamentalmente a la disminución del número de receptores betaadrenérgicos del miocardio.

5) Se ha demostrado incremento de la actividad del sistema renina-angiotensina, pudiendo de este modo la aldosterona incrementar el depósito de colágeno intersticial y la angiotensina II activar la proliferación de músculo liso vascular y alterar la función endotelial.

6) Unido a todos estos factores puede existir una predisposición genética.

Raev¹⁰ definió 4 fases evolutivas de la EMCD: la fase I, en la que la contractilidad del ventrículo izquierdo (VI) se encuentra aumentada; la fase II, en que si bien el VI, ya no es hipercontráctil, la función sistólica y diastólica aún están preservadas; la fase III, en la que aparece una disfunción diastólica del VI manteniéndose la función sistólica conservada, y finalmente, la fase IV, en la que surge la clínica en forma de insuficiencia cardíaca, con progresión de la disfunción diastólica e inicio de la disfunción sistólica. De esta evolución se deduce que existe una fase subclínica muy prolongada, probablemente con menor tolerancia al ejercicio, y una fase clínica que puede aparecer de manera espontánea o precipitada por HTA coexistente o un infarto de miocardio (tabla 2). El diagnóstico de la EMCD requiere excluir otros procesos causantes de alteraciones cardíacas similares, como son: HTA, cardiopatía isquémica, valvulopatía, enfermedad tiroidea, alcoholismo. Para ello se pueden emplear distintos métodos diagnósticos como son el Holter, la ecocardiografía, el electrocardiograma, la ergometría, la gammagrafía isotópica y la coronariografía. Todavía no se conoce un tratamiento efectivo que administrado en la fase subclínica de la enfermedad pueda reducir la aparición de insuficiencia cardíaca.

Diabetes y aterosclerosis coronaria

La diabetes se asocia con un incremento (entre 2 y 4 veces) en el riesgo de desarrollar cardiopa-

tía isquémica¹¹ y la mayoría de las muertes se deben a causas cardiovasculares¹². En la mujer diabética la protección frente a la enfermedad cardiovascular desaparece y presenta el mismo o incluso mayor riesgo que el hombre¹³. Una vez desarrollado un evento isquémico el paciente diabético presenta un peor pronóstico. En este sentido, en el paciente diabético cobran especial importancia la prevención primaria y secundaria.

Prevención primaria

La mayoría de organismos y comisiones de expertos están de acuerdo en tratar de forma más agresiva los demás factores de riesgo cardiovascular que pueden concurrir en los pacientes diabéticos, dado el alto riesgo que esta situación confiere tanto en hombres como en mujeres. A este respecto la ADA recomienda la administración, como prevención primaria, de 80-325 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) con cubierta entérica a los pacientes diabéticos (tanto tipo 1 como tipo 2) con las siguientes características: historia familiar de enfermedad coronaria, tabaquismo, hipertensión, albuminuria (macro o micro), edad > 30 años, obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 27,3 en mujeres y > 27,8 en hombres), colesterol total > 200 mg/dl, colesterol LDL > 100 mg/dl, colesterol HDL < 45 mg/dl en hombres y 55 mg/dl en mujeres, triglicéridos > 200 mg/dl¹⁴. Se recomienda el cese del hábito tabáquico¹⁵.

La HTA debe tratarse enérgicamente, a este respecto el VI Informe del *Joint National Committee*¹⁶ clasifica al paciente hipertenso y diabético en el grado de alto riesgo (clase C) igual que el paciente sin diabetes que presenta afectación de órgano diana, siendo esta situación susceptible de tratamiento farmacológico inmediato sin esperar los 3-6 meses de medidas higiénico-dietéticas. El objetivo terapéutico debe ser menor de 130/85 mmHg.

Los lípidos también deben ser rigurosamente controlados, y junto con el buen control de las glucemias (que va a ayudar a controlar la dislipidemia) se deben recomendar las medidas dietéticas y/o farmacológicas oportunas. El *National Cholesterol Education Program*¹⁷ sugiere niveles de colesterol LDL inferiores a 130 mg/dl en hombres diabéticos con un factor de riesgo cardiovascular adicional; sin embargo, en el texto se hace mención a que tanto los hombres como las mujeres diabéticas deberían tener niveles de colesterol similar a los pacientes con cardiopatía isquémica, es decir, por debajo de 100 mg/dl (tabla 3).

El estricto control de los factores de riesgo en los pacientes diabéticos sin cardiopatía isquémica hasta niveles similares a los exigidos en pacientes no diabéticos con cardiopatía isquémica

TABLA 2
Fases evolutivas de la enfermedad del músculo cardíaco del diabético

FASE	SÍNTOMAS	CAMBIOS CARDÍACOS
I	Subclínica	Incremento de la contractilidad miocárdica
II		Función diastólica y sistólica normales
III		Disfunción diastólica con función sistólica normal
IV	Clínica	Progresión de la disfunción diastólica y disfunción sistólica

se ve reforzado por el estudio finlandés llevado a cabo por Haffner et al¹⁸. En dicho estudio se compara la incidencia, a 7 años, de infarto de miocardio en pacientes no diabéticos con la incidencia en sujetos diabéticos. El porcentaje de infarto de miocardio en individuos no diabéticos con y sin infarto previo fue del 18,8 % y 3,5 %, respectivamente ($p < 0,001$). El porcentaje de infarto de miocardio en sujetos diabéticos con y sin infarto previo fue del 45 % y 20,2 %, respectivamente ($p < 0,001$). Lo importante de este estudio es que la incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos sin infarto previo y en sujetos no diabéticos con infarto previo es similar después de ajustar las variables demográficas (edad y sexo) y ajustando también por otros factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión, colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total y triglicéridos) (fig. 2). Estos datos sugieren debería manejarse de similar manera los factores de riesgo en los sujetos diabéticos y en los pacientes coronarios.

Prevención secundaria

La cardiopatía isquémica crónica en el diabético tiene peor pronóstico que en el paciente no diabético. Varios factores contribuyen a este hecho. En primer lugar la afectación coronaria suele ser más extensa y difusa que en pacientes normoglucémicos, por ello las posibilidades de revascularización percutáneas están más limitadas y tienen peores resultados que en el resto de la población. Por otra parte, debido probablemente a la denervación autonómica del corazón causada por la diabetes, la isquemia silente es 2 veces más frecuente en estos pacientes que en la población general, lo que hace que asistamos a la enfermedad en fases más avanzadas y complejas. Esta isquemia silente y los frecuentes síntomas atípicos provoca que los pacientes diabéticos retrasen su llegada al hospital y reciban en menor número tratamiento fibrinolítico. La existencia subclínica de una EMCD favorece el empeoramiento del pronóstico en los pacientes diabéticos.

TABLA 3
Tratamiento farmacológico basado en los niveles de colesterol LDL

CATEGORÍA DEL PACIENTE	NIVEL INICIAL	OBJETIVO DE LDL
≤ 1 FRCV sin enfermedad coronaria	≥ 190 mg/dl	< 160 mg/dl
≥ 2 FRCV sin enfermedad coronaria	≥ 160 mg/dl	< 130 mg/dl
Enfermedad coronaria o diabetes	≥ 130 mg/dl	≤ 100 mg/dl

FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

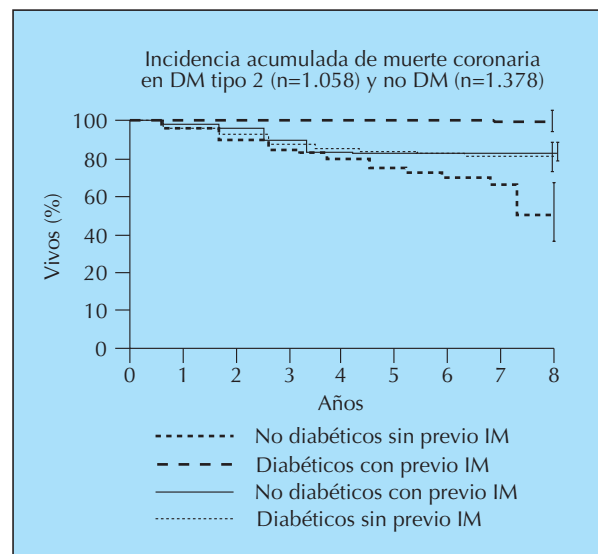


Fig. 2. Mortalidad coronaria en diabetes mellitus tipo 2. IM: infarto de miocardio.

En los síndromes coronarios agudos también los diabéticos presentan mayor mortalidad que el resto de pacientes isquémicos¹⁹. Cuando un diabético presenta un infarto agudo de miocardio (IAM) tiene mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto recurrente, arritmia y shock cardiogénico que los pacientes no diabéticos. Utilizando fármacos trombolíticos se ha observado que los diabéticos presentan hasta 2,5 veces más riesgo de presentar edema agudo de pulmón pese a que la extensión del IAM y la fracción de eyección sean similares^{20, 21}. Además, las mujeres diabéticas presentan un riesgo de muerte 2 veces superior al de los varones diabéticos y 4 veces superior a los varones no diabéticos²². La diferencia de mortalidad post-infarto en el diabético no afecta sólo al período de ingreso hospitalario, sino que se mantiene a un plazo más largo. Así como demostró el estudio GISSI-2²⁰, a los 180 días del IAM las mujeres diabéticas presentan 3 veces más mortalidad que las mujeres no diabéticas y 4,5 veces más mortalidad que varones no diabéticos.

¿Cuál debe ser la actuación ante un paciente diabético con cardiopatía isquémica?

Trombolisis

La trombolisis ha mejorado el pronóstico del IAM, y de una manera especial en los diabéticos. El uso de la estreptocinasa mejoró un 31 % la supervivencia en diabéticos frente a un 23 % en no diabéticos en el estudio ISIS II²³, de ahí su utilidad en este grupo de pacientes.

Control glucémico

En el estudio DIGAMI (*Diabetes mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial In-*

farction Study) el tratamiento intensivo (con perfusión intravenosa de insulina en las primeras 24 horas tras el infarto seguido de 4 dosis de insulina al día durante 3 meses) comparado con el tratamiento convencional de la hiperglucemia en el postinfarto agudo ha demostrado reducir la mortalidad un 30% precoz y a los 5 años²⁴.

Tratamiento médico

El tratamiento con betabloqueantes tras un IAM reduce la mortalidad por el mismo y la recurrencia de isquemia. Hoy día, y pese a las resistencias de hace años, se sabe que su uso es más beneficioso en diabéticos que incluso en no diabéticos, por lo que debe considerarse siempre su indicación²⁵.

Control lipídico

No hay diferencias en relación con la prevención primaria en la población no diabética. Es decir, colesterol LDL inferior a 100 mg/dl.

Control tensional

En el diabético, en el control de la presión arterial (PA) se superpone la prevención primaria y secundaria, debiendo mantenerse las cifras tensionales por debajo de 130/85 mmHg y si existe insuficiencia renal y proteinuria manifiesta (> 1g/24 h) por debajo de 125/ 75 mmHg.

Tratamiento revascularizador

Pese a unos resultados iniciales similares a los no diabéticos, el resultado de la angioplastia a largo plazo es peor en diabéticos. La cirugía tiene una mortalidad similar en ambos grupos. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo de los diabéticos parece ser mayor con la cirugía que con la angioplastia como demostró el estudio BARI (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation trial*)²⁶, lo que hace que la opción quirúrgica pueda ser más aconsejable en los pacientes diabéticos con afectación coronaria de más de un vaso.

Factores de riesgo en los pacientes diabéticos

Diabetes e hipertensión arterial

La prevalencia de HTA es 2 veces más frecuente en la población diabética que en la no diabética, apareciendo en el 25% de los diabéticos jóvenes y en el 75% de ancianos²⁷ (fig. 3). La DM tipo 1 suele asociarse a hipertensión cuando aparece albuminuria y nefropatía precoz, pues suele ser HTA de origen renal²⁸. Aparece unos 3 años después de la microalbuminuria²⁹. Sin embargo, en el caso de la DM tipo 2 el diagnóstico de HTA puede ser simultáneo, lo que ocurre en un 30% de los casos³⁰, o inclu-

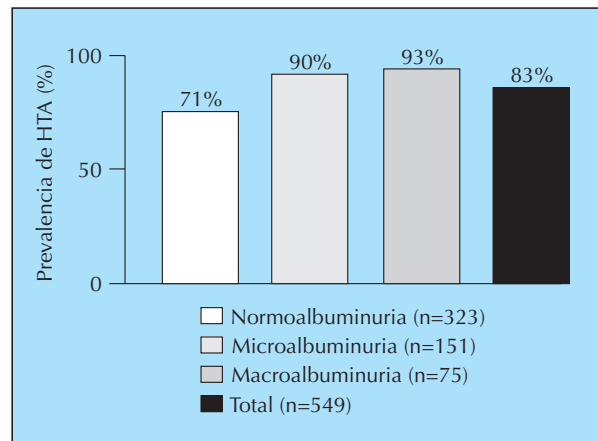


Fig. 3. Prevalencia de hipertensión arterial (HTA) ($\geq 140/90$ mmHg) en diabetes tipo 2.

so preceder al desarrollo de la hiperglucemia, siendo en la mayoría de los casos de origen esencial³¹ (fig. 4). La HTA sistólica se da en ambos tipos de DM y es también más frecuente que en el resto de población³².

La coexistencia de HTA y DM multiplica el riesgo de desarrollar enfermedad macrovascular y microvascular. Se estima que entre el 35% y el 75% de las complicaciones del paciente diabético son debidas a la presencia de la HTA³³, lo que revela la importancia de esta asociación teniendo en cuenta que las complicaciones macrovasculares son causa del 80% de la mortalidad de los pacientes diabéticos. La causa de la aparición de HTA y daño vascular en el diabético puede residir en un conjunto de factores. Entre ellos destaca la disfunción endotelial de los diabéticos con menor liberación de factores vasodilatadores como el óxido nítrico y

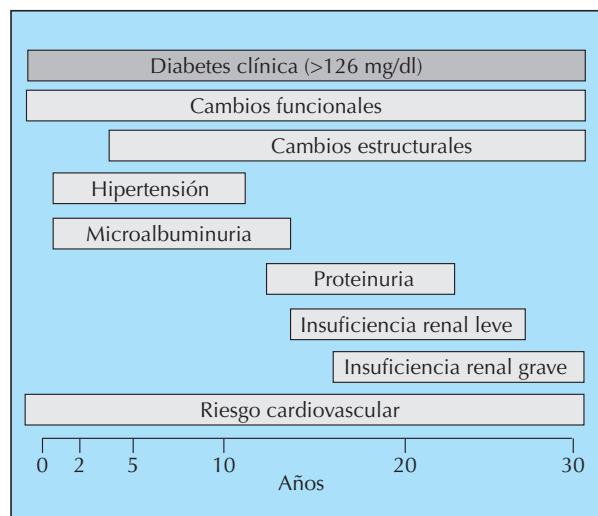


Fig. 4. Historia natural de la diabetes mellitus tipo 2.

la prostaciclina³⁴, anomalías de las lipoproteínas que favorecerían su depósito endotelial, alteraciones de función plaquetaria³⁵ y una situación global de hipercoagulabilidad³⁶. Por otra parte, la propia hiperinsulinemia puede tener un efecto presor, activador del sistema nervioso simpático, estimulante del remodelado vascular y estimulador de la reabsorción de sodio^{28, 37}. Además, la propia hiperglucemia produce también una retención de sodio y expansión de volumen por su relación en el filtrado tubular renal y es tóxica por sí misma para el endotelio, favoreciendo la vasoconstricción e hiperplasia³⁸. Se conoce la repercusión de la HTA en la población general, y es sabido que el control tensional disminuye la incidencia de IAM y accidente cerebrovascular en dichos pacientes, pero, ¿de qué datos disponemos para manejar la HTA en el enfermo diabético?

El estudio UKPDS-38⁶ se planteó con el objetivo de determinar si el control estricto de la PA en pacientes diabéticos tipo 2 prevenía las complicaciones macrovasculares y microvasculares de los mismos. Para ello compararon un grupo de 758 pacientes hipertensos randomizados a un nivel de PA <150/85 mmHg con otros 390 pacientes en los que el nivel tensional a conseguir debía ser <180/105 mmHg. Los fármacos utilizados en el grupo de control más estricto fueron captopril o atenolol. Tras un seguimiento medio de los pacientes de 8,4 años los resultados de este estudio fueron una disminución del riesgo del 24 % de acontecimientos clínicos relacionados con la diabetes, un 32 % de muertes debidas a la diabetes, una reducción del 44% del riesgo de ictus y un 37 % en complicaciones microvasculares de la diabetes, sobre todo en retinopatía. Según este estudio, el control estricto de la presión en pacientes diabéticos hipertensos disminuye la mortalidad más incluso que el control glucémico estricto, que sólo disminuyó el riesgo en un 25 % en las enfermedades microvasculares y un 12 % cualquier otra complicación relacionada con la diabetes. Por tanto se demuestra que un control más estricto de la PA en diabéticos tipo 2 hipertensos reduce tanto las muertes como las complicaciones relacionadas con la diabetes.

En el estudio *Hypertension Optimal Treatment Study* (HOT)³⁹ se randomizaron 18.790 pacientes hipertensos a un objetivo de PA diastólica ≤90 mmHg, ≤85 mmHg o ≤80 mmHg. El tratamiento inicial fue felodipino, añadiéndose otros fármacos en caso necesario. En este estudio se incluyeron 1.501 pacientes hipertensos diabéticos, y en este subgrupo se observó una disminución significativa del riesgo cardiovascular a medida que el objetivo de PA diastólica era menor. Así, el riesgo relativo de eventos car-

diovasculares mayores de los diabéticos randomizados a PA ≤90 mmHg comparado con los randomizados a ≤80 mmHg fue del 2,06. Una reducción similar de riesgo se apreció en la mortalidad cardiovascular (51 %). Por tanto se demuestra que la disminución intensa de la PA en los hipertensos diabéticos conlleva una disminución en los eventos cardiovasculares.

El *Captopril Prevention Project* (CAPPP)⁴⁰ comparó en más de 10.000 pacientes el tratamiento de la hipertensión con captopril frente al tratamiento convencional con diuréticos y/o betabloqueantes. La incidencia de eventos cardiovasculares no difirió entre los grupos; sin embargo, en el análisis posterior de 572 pacientes que presentaban diabetes se encontró una reducción significativa de la incidencia global de IAM, ictus y otras causas de muerte cardiovascular en los tratados con captopril, así como en la incidencia aislada de IAM, eventos cardíacos y causa global de muerte. Además, la incidencia de diabetes de nuevo diagnóstico fue menor en el grupo tratado con captopril que en el de tratamiento convencional.

Teniendo en cuenta la disminución progresiva del riesgo cardiovascular con el control estricto tensional, ¿dónde establecer el umbral para iniciar tratamiento antihipertensivo en el diabético? y ¿cuándo debe instaurarse tratamiento antihipertensivo en un paciente diabético con elevación de la PA?

El JNC-VI¹⁶ considera que el paciente diabético debe incluirse en el grupo de alto riesgo, lo que implica la instauración de tratamiento farmacológico cuando la PA sea >130/85 mmHg y en casos de insuficiencia renal y proteinuria >1 g/dl cuando la cifra de PA alcance 125/75 mmHg. También las guías de 1999 de la Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de Hipertensión (OMS/SH)⁴¹ proponen esas cifras de control tensional aunque en enfermos con proteinuria <1 g/día incluso se plantean una aproximación más agresiva, considerando adecuadas cifras <130/80 mmHg. Por otro lado, la Sociedad Británica de Hipertensión sólo recomienda tratamiento de la hipertensión en el diabético cuando la PA sea >140/80 mmHg⁴².

Existen varios aspectos que probablemente justifican la reducción más activa de la PA en el diabético. En primer lugar, la enfermedad cardiovascular constituye el 80 % de la mortalidad en el diabético y, por otra parte, la hipertensión en la nefropatía diabética produce una rápida progresión hacia la insuficiencia renal terminal. Por ello ante la presencia de fallo renal y proteinuria >1 g/día se recomiendan niveles de PA <125/75 mmHg^{16, 41}. Además los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) han demostrado prevenir la progresión

a nefropatía en diabéticos insulín dependientes con proteinuria⁴¹, lo que podría justificar doblemente su indicación si estos pacientes desarrollasen hipertensión. Por último, la evidencia demostrada de la disminución de los eventos cardiovasculares relacionados con la diabetes a medida que disminuye la cifra tensional justifica el control de la PA < 130/85 mmHg (fig. 5).

¿Qué fármaco/s debe/n utilizarse en el paciente diabético hipertenso?

Además de los fármacos existen una serie de medidas a adoptar en todo paciente hipertenso y que en algunos permite el control inicial tensional por sí mismas. Estas medidas incluyen la dieta, la restricción salina, la reducción de sobrepeso, el ejercicio físico y la abstención del hábito tabáquico. Si las medidas previas son insuficientes para controlar la cifra tensional está indicado iniciar tratamiento farmacológico, en principio en monoterapia. Es importante tener en cuenta la presencia de microalbuminuria porque, además de ser un marcador de nefropatía, es un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica. Por ello su detección obliga a realizar un tratamiento enérgico independientemente de cuáles sean las cifras de PA²⁸.

Diuréticos. En dosis altas producen alteraciones metabólicas en los diabéticos; sin embargo, dosis bajas de tiacidas (12,5-25 mg/día de hidroclortalidona) han demostrado disminuir un 34 % los eventos cardiovasculares en diabéticos mayores de 60 años con hipertensión sistólica aislada en el estudio SHEP (*The Systolic Hypertension in the Elderly Program*)⁴³. Por estos resultados tanto la JNC-VI como el informe de la OMS/SIH 1999 recomiendan dosis bajas de diuréticos para el tratamiento de pacientes hipertensos con DM tipo 2.

Betabloqueantes. Se ha dicho que pueden enmascarar los signos clínicos de la hipoglucemia en el paciente diabético y producir un incremento de los niveles de triglicéridos, por lo que el tratamiento con los mismos ha sido controvertido. Sin embargo, el estudio UKPDS⁶ no mostró diferencias en la incidencia de hipoglucemia e hipertrigliceridemia entre los pacientes tratados con atenolol y captopril, por lo que las guías OMS/SIH 1999⁴¹ consideran los betabloqueantes como antihipertensivos indicados en diabéticos. Por otra parte, el carvedilol, un antagonista adrenérgico no selectivo β y α -1, puede aportar ciertas ventajas en pacientes diabéticos frente a otros betabloqueantes. En un estudio de 45 pacientes hipertensos y diabéticos tratados con carvedilol éste se asoció con mejorías en la glucemia y el perfil lipídico⁴⁴. Un estudio prospectivo de adultos hipertensos entre 45 y 64 años tratados con diferentes fármacos antihipertensivos ha encontrado un aumento del 28 % del riesgo de aparición de casos de diabetes tipo 2 en los pacientes tratados con betabloqueantes frente a aquéllos en tratamiento con tiacidas, IECA o calcioantagonistas. Este efecto adverso debe ser sopesado frente al beneficio demostrado por los betabloqueantes⁴⁵.

Calcioantagonistas. Ensayos con pacientes diabéticos e hipertensos sugieren que los calcioantagonistas dihidropiridínicos podrían no aportar la misma protección que los IECA en la enfermedad coronaria. En el estudio FACET (*Fosinopril Amlodipine Cardiovascular Events Trial*)⁴⁶ 380 pacientes con HTA y DM tipo 2 fueron tratados con fosinopril o amlodipino. Ocurrieron más eventos cardiovasculares en el grupo de amlodipino que en el de fosinopril tras 3 años de seguimiento. También en el estudio STOP-2 (*Swedish Trial in Old Patients with*

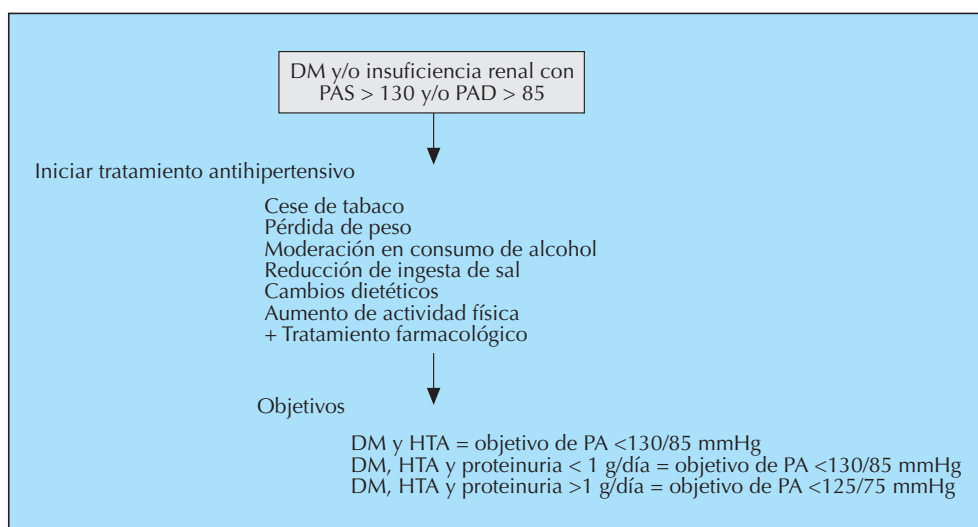


Fig. 5. Algoritmo del manejo y objetivos del tratamiento antihipertensivo en el paciente diabético (guías OMS/SIH 1999). DM: diabetes mellitus; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

Hipertension-2)⁴⁷ se encontró mayor protección cardiovascular con los IECA. En el estudio ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Study*)⁴⁸ se comparó nisoldipino con enalapril durante 5 años en más de 450 pacientes. Los pacientes tratados con enalapril sufrieron menos infartos fatales y no fatales. Sin embargo, dado que la incidencia de IAM en los pacientes tratados con nisoldipino es similar a la de los diabéticos no tratados, los autores interpretaron los datos como ausencia del beneficio adicional del nisoldipino más que como aumento del riesgo. Esta idea de ausencia de efectos adversos más que promotores de riesgo de los calcioantagonistas en los diabéticos se ha visto apoyada por los resultados del estudio HOT³⁹ en que el tratamiento inicial fue el felodipino, consiguiéndose una disminución de eventos cardiovasculares a medida que se conseguían cifras más bajas de PA. Por otra parte, el estudio Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*)⁴⁹ comparó la terapia con nitrendipino frente a placebo en pacientes mayores de 60 años con HTA sistólica aislada. En el subgrupo de diabéticos el tratamiento redujo la mortalidad cardiovascular global, eventos cardiovasculares globales, eventos cardíacos e ictus, mientras que en no diabéticos la reducción sólo afectó a eventos cardiovasculares e ictus, demostrando así la utilidad de los calcioantagonistas en diabéticos.

Los IECA deben prescribirse en diabéticos con nefropatía. Son fármacos de primera línea en el control de la PA en el diabético para la reducción de eventos cardiovasculares⁴⁰. Además reducen la incidencia de eventos cardiovasculares y el riesgo elevado global como se ha demostrado en el estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial*) y en el subestudio MICRO-HOPE, realizado en la población diabética⁵⁰. En este subestudio se randomizaron 3.577 pacientes diabéticos con algún otro factor de riesgo cardiovascular, no necesariamente HTA, a tratamiento con ramipril 10 mg/día o placebo. Tras 4,5 años de seguimiento el tratamiento con ramipril redujo la incidencia de infarto de miocardio (22 %), ictus (33 %) y de muerte (24 %), persistiendo el beneficio incluso ajustando los resultados por PA. En este estudio se observó además una reducción en la aparición de diabetes de nuevo diagnóstico en el grupo tratado con ramipril, lo que corroboró los hallazgos del estudio CAPPP en este sentido⁴⁰ (tabla 4)

Respecto a los antagonistas de receptores de angiotensina (ARA II) existen datos tanto experimentales como clínicos que sugieren un efecto nefroprotector similar al de los IECA, si bien aún no se conocen resultados de estudios a largo plazo. Hasta que se hayan reunido evidencias de estudios más amplios las recomendaciones del JNC-VI aconsejan su uso principalmente en

pacientes que no toleren el tratamiento con IECA¹⁶. Con los datos disponibles parece que la utilización de fármacos que actúan bloqueando el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede proporcionar un gran beneficio clínico en términos de protección cardiorrenal de los pacientes diabéticos⁵¹⁻⁵³. En este contexto recientemente se han presentado los resultados de 3 estudios realizados con ARA II, irbesartán (IDNT e IRMA II) o losartán (RENAAL) en pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria franca (IDNT, RENAAL) o microalbuminuria (IRMA II). Estos estudios han demostrado que estos ARA II tienen un papel nefroprotector muy significativo tanto en la enfermedad renal establecida como en la lesión incipiente. Confirman, por tanto, las ventajas del bloqueo del sistema renina-angiotensina en cuanto a protección renal también en la diabetes tipo 2. De hecho, a partir de estos estudios debe considerarse la indicación de ARA II (losartán o irbesartán) en el tratamiento de la nefropatía de la diabetes tipo 2.

En resumen, la mayoría de los antihipertensivos son adecuados para el tratamiento de la hipertensión en el diabético, y se ha demostrado la disminución de la morbimortalidad cardiovascular con bajas dosis de tiacidas, betabloqueantes, calcioantagonistas e IECA o ARA II, siendo estos 2 últimos especialmente protectores de la enfermedad coronaria y de la nefropatía⁵⁴⁻⁵⁵. Probablemente lo más adecuado sea iniciar la terapia antihipertensiva con un IECA o un ARA II; si no se consigue el control debería añadirse dosis bajas de un diurético; si el grado de control sigue siendo inadecuado puede asociarse un calcioantagonista⁵⁶.

Diabetes y dislipidemias

El *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MR-FIT)⁵⁷ demostró que el incremento en los niveles de colesterol total se asociaba con un aumento de la incidencia de arteriopatía coronaria tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos; sin embargo, para un mismo nivel de colesterol la incidencia de cardiopatía isquémica era de 2 a 4 veces superior en los diabéticos. Asimismo, el UKPDS ha proporcionado nuevas evidencias sobre una asociación continua y directa entre el riesgo de cardiopatía isquémica y la concentración de colesterol LDL en unos 3.000 individuos con diabetes tipo 2 y sobre una asociación inversa con la concentración de colesterol HDL⁵⁸.

Se ha utilizado el término de dislipoproteinemias porque las alteraciones de las lipoproteínas en la diabetes no son sólo cuantitativas, sino también cualitativas. El patrón más común de dislipidemia en la diabetes tipo 2 es elevación de los niveles de triglicéridos y disminución del colesterol HDL. Aunque los niveles de colesterol LDL

TABLA 4
Estudios más importantes sobre el tratamiento antihipertensivo en los pacientes con diabetes mellitus

ESTUDIO	AÑO	INCLUSIÓN	NÚMERO PACIENTES	AÑOS	FÁRMACO	RESULTADOS
SHEP	1996	HSA: PAS > 160, PAD < 90	583	4,5	Clortalidona frente a placebo	Igual beneficio en DM y no DM a excepción de reducción de 34 % de eventos CV en los DM
ABCD	1998	DM y PAD > 90	470	5	Nisoldipino frente a enalapril	Menos IAM en grupo de enalapril
FACET	1998	PAS > 140 o PAD > 90	380	<3	Fosinopril frente a amlodipino	Menos eventos CV en grupo de fosinopril
HOT	1998	PAD 100-115	18.700	3,8	1. ^a opción, felodipino; 2. ^a , BB, IECA o diuréticos si preciso	Reducción de mortalidad CV (67 %) y eventos CV (51 %) en los DM asignados al objetivo de PA más bajo
UKPDS	1998	PAS > 140 y/o PAD > 90 y DM	1.148	8,4	Atenolol frente a captopril	Reducción de eventos relacionados con DM (24 %), muertes (32 %) e IAM (21 %) en DM con PA menores. No diferencias entre fármacos.
Syst-EUR	1999	HSA: PAS > 160, PAD < 95	492	2	Nitrendipino frente a placebo	Mayor beneficio en DM, reducción en mortalidad total (55 %), CV (76 %) y eventos CV.
CAPPP	1999	PAD > 100	572	>6	Captopril frente a diurético o BB	IECA superior en DM en reducción de IAM fatal o no fatal, ictus y otras muertes CV (40 %) Menor incidencia de nueva DM en grupo de captopril.
HOPE	2000	DM con otro factor de riesgo	3.577	4,5	Ramipril y vit. E frente a placebo	Reducción con IECA de IAM, ictus o muerte CV (24 %) y mortalidad total (25%)

HSA: hipertensión sistólica aislada; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; DM: diabetes mellitus; CV: cardiovascular; BB: betabloqueantes; IAM: infarto agudo de miocardio.

normalmente no difieren de los de la población no diabética¹², en los pacientes diabéticos predominan las partículas densas y pequeñas que probablemente incrementan la aterogenicidad⁵⁹; además hay varios estudios que indican que la glucación no enzimática de LDL puede ser más aterogénica que las LDL nativas⁶⁰. El control de la glucemia normalmente desciende los niveles de triglicéridos, aunque no modifica, o tiene un efecto modesto, sobre los niveles de colesterol HDL (bien es cierto que su composición puede volverse antiaterogénica). Este control glucémico puede causar un efecto favorable sobre la composición del colesterol LDL debido al descenso de los triglicéridos. Como en los individuos no diabéticos, los niveles de lípidos pueden estar afectados por factores no relacionados con la glucemia o la resistencia a la insulina, como, por ejemplo, nefropatía, hipotiroidismo y alteraciones genéticas de las lipoproteínas (dislipidemia combinada familiar, hipertrigliceridemia familiar), además el consumo de alcohol y estrógenos pueden también contribuir a la hipertrigliceridemia. La mayoría de los estudios sobre intervención en el nivel de lípidos excluyen a los pacientes diabéticos. Existen 3 grandes estudios de inter-

vención sobre el nivel de lípidos en los que se ha incluido población diabética y en los que un análisis *posthoc* del subgrupo de diabéticos ha sido publicado: uno de prevención primaria, el *Helsinki Heart Study*, y los otros 2 de prevención secundaria, el *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) y el *Cholesterol And Recurrent Events Study* (CARE). No hay datos disponibles de estudios diseñados específicamente para valorar el efecto de la disminución de los niveles de lípidos en el riesgo de cardiopatía isquémica en la población diabética, aunque en el momento actual hay varios estudios en curso.

Prevención primaria

El *Helsinki Heart Study*⁶¹ incluye a 4.081 pacientes, de los cuales 135 presentan diabetes tipo 2. Los pacientes tenían niveles de colesterol no HDL elevados (mayor de 200 mg/dl) y fueron randomizados a recibir gemfibrozilo o placebo durante 5 años. En los pacientes tratados con gemfibrozilo se observó una reducción significativa de los eventos isquémicos en pacientes sin cardiopatía isquémica previa, especialmente en aquellos con elevados niveles de triglicéridos y bajos de colesterol HDL. No hu-

bo efectos sobre la mortalidad global. En el subgrupo de diabéticos se redujo el riesgo de cardiopatía isquémica en un 60%, aunque esta reducción no fue estadísticamente significativa y no se dieron resultados de la mortalidad global. Aunque las observaciones de los ensayos de prevención secundaria proporcionan alguna prueba indirecta de que la disminución del colesterol LDL puede ser importante en las personas con diabetes que todavía no han desarrollado cardiopatía isquémica sintomática^{62, 63}, todavía no han finalizado estudios de prevención primaria específicos en pacientes diabéticos. El estudio *West Of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS)⁶⁴ demostró reducción significativa de la cardiopatía isquémica en pacientes hipercolesterolémicos no diabéticos tras la terapia hipolipidemiante. A principio de los años 90 se inició el estudio de protección cardíaca del *Medical Research Council/British Heart Foundation* (MRC/BHF)⁶⁵ con el objetivo de reclutar un amplio rango de pacientes con alto riesgo de cardiopatía isquémica, incluyendo una amplia cohorte con diabetes y mantener una disminución importante del colesterol durante varios años. Hay en marcha otros ensayos sobre la disminución del colesterol en diabéticos sin diagnóstico previo de cardiopatía isquémica. Entre ellos cabe destacar:

- 1) *Heart Protection Study* (HPS), con simvastatina contra placebo en pacientes diabéticos tipo 1 y 2.
- 2) *Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), con pravastatina frente a la atención habitual en diabéticos tipo 2 con hipertensión.
- 3) *Atorvastatin Study for Prevention of End-points in NIDDM* (ASPEN), con atorvastatina frente a placebo en diabéticos tipo 2 con un factor de riesgo.
- 4) *Collaborative Atorvastatin in Diabetes Study* (CARDS), con atorvastatina frente a placebo en diabéticos tipo 2 con 2 factores de riesgo.
- 5) *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT), con atorvastatina frente a placebo en diabéticos tipo 2 con HTA y otros 2 factores de riesgo.
- 6) *Lipids in Diabetes Study* (LDS), con cerivastatina frente a placebo en diabéticos tipo 2.

Prevención secundaria

El estudio 4S es el primer estudio que demuestra que las modificaciones sobre la dislipidemia disminuye significativamente el riesgo de nuevos eventos isquémicos en pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica crónica⁶⁶. El estudio incluía a 4.444 sujetos con un subgrupo de 202 diabéticos. Los pacientes presentaban unos niveles medios de colesterol LDL de 185 mg/dl y niveles de triglicéridos inferiores a 220 mg/dl. Fueron randomizados a 20 mg de simvastatina frente a placebo durante una media 5,4 años. Si

el colesterol total no descendía por debajo de 200 mg/dl se aumentaba a 40 mg de simvastatina. Se observó que en los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica crónica la disminución de la hipercolesterolemia disminuye el riesgo de nuevos eventos isquémicos. Particularmente relevante es la disminución de dicho riesgo en diabéticos (55 %) frente a los no diabéticos (32 %). Aunque la reducción de la mortalidad global no es estadísticamente significativa, es mayor en los individuos diabéticos que en los no diabéticos (43 % frente a 28 %). Si se acepta el beneficio de la disminución del colesterol LDL en los individuos con cardiopatía isquémica crónica este estudio sugiere que es, al menos, igual de efectivo en los pacientes diabéticos. Otro punto importante del 4S es la demostración de un mayor riesgo de presentar un evento isquémico en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos en el grupo placebo, de esta manera los pacientes diabéticos con un infarto de miocardio previo se incluyen en un grupo de alto riesgo.

Dado que los sujetos del estudio 4S tenían unos niveles de colesterol LDL por encima de la media de los sujetos diabéticos (185 mg/dl), surgió la duda de si estos resultados se podían extrapolar a los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica crónica y niveles bajos de colesterol LDL. En el estudio CARE⁶⁷, que incluyó a 4.159 pacientes, de los cuales 586 eran diabéticos, la media de niveles de colesterol LDL era 136 mg/dl y con niveles de triglicéridos inferiores a 350 mg/dl. Comparaba el tratamiento con 40 mg de pravastatina frente a placebo durante 5 años. Aunque la reducción del riesgo es menor que en el estudio 4S (28 % frente a 35 %), el estudio CARE apoya la efectividad de la disminución de los niveles de colesterol LDL en los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica crónica y es complementario del 4S, ya que demuestra que la reducción de dichos niveles es efectiva incluso en pacientes con niveles bajos de LDL colesterol. Ninguno de estos 2 estudios proporciona una respuesta clara con relación al tratamiento de la hipertrigliceridemia.

Están en marcha en población específicamente diabética otros estudios con fibratos, como el *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD), que incluye pacientes con y sin cardiopatía isquémica previa y el *Angiographic Diabetes Atherosclerosis Intervention Study* (DAIS), también con fenofibrato.

Recomendaciones sobre los niveles de lípidos

The National Cholesterol Education Program (NCEP) *Adult Treatment Panel II*¹⁷ sugiere objetivos de niveles de colesterol basados en el riesgo de padecer cardiopatía isquémica. Para los pacientes con cardiopatía isquémica estableci-

da el objetivo es tener niveles de colesterol LDL < 100 mg/dl, mientras que para la prevención primaria en individuos de alto riesgo el objetivo es de 130 mg/dl y en individuos de bajo riesgo inferiores a 160 mg/dl. Dos o más factores de riesgo confieren elevado riesgo y la diabetes cuenta como un simple factor de riesgo en el algoritmo. Sin embargo, en el texto del NCEP se sugiere que las mujeres diabéticas deberían estar en un nivel de riesgo tan alto como los hombres diabéticos (sugiriendo que quizá los individuos diabéticos deberían tener unos niveles de colesterol LDL < 130 mg/dl). La comisión va más allá, sugiriendo que los pacientes diabéticos deberían ser tratados como si padeciesen cardiopatía isquémica (con niveles de colesterol LDL < 100 mg/dl). La ADA está de acuerdo en que el objetivo de los niveles de colesterol LDL en diabéticos sin cardiopatía isquémica diagnosticada es < 100 mg/dl y que el tratamiento farmacológico debe comenzar cuando se objetiven niveles > 130 mg/dl⁶⁸. El NCEP no hace recomendaciones en cuanto a los niveles de triglicéridos. Revisiones realizadas al respecto en pacientes diabéticos^{69, 70} apuntan a objetivos de 200 mg/dl, pero si coexiste patología vascular los niveles de triglicéridos en diabéticos deben ser menores de 150 mg/dl. Estos datos están en acuerdo con la ADA, que también recomienda niveles de colesterol HDL > 45 mg/dl⁶⁷.

Bibliografía

- Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. International criteria for the diagnosis of diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1985;8:562-7.
- American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2001;24(Suppl 1):S5-20.
- Diabetes Control and Complication 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.
- UK Prospective Diabetes Study 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.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in over-weight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- 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.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of both macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 1998;317:713-20.
- World Health Organization. Cardiomyopathies. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Serv* 1984;697:7-64.
- Raev DC. Evolution of cardiac changes in young insulin-dependent (type I) diabetic patients one more piece of the puzzle of diabetic cardiopathy. *Clin Cardiol* 1993;16:784-90.
- Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 1994;17:633-9.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979;2:120-6.
- García MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen-year follow-up study. *Diabetes* 1974;23:105-11.
- Barret-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischaemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983;118:489-96.
- American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(Suppl 1):S62-3.
- American Diabetes Association. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(Suppl 1):S64-5.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
- NCEP Expert Panel. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269: 3015-23.
- 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.
- Esmatjes E, Vidal J. Repercusión cardiaca de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:661-70.
- Zuanetti G, Latini R, Maggioni A, Santoro L, Franzosi MG, on Behalf of GISSI-2 Investigators. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll of Cardiol* 1993; 22: 1.788-93.
- Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaja J, Worleyss, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:920-6.
- Mueller H, Coen L, Braunwald E, Forman S, Feit F, Ross A, and the TIMI Investigators. Predictor of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1254-60.
- ISIS-2 Collaborative Study Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected myocardial infarction. ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
- Malmberg K, for DIGAMI Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-5.
- Kendall ML, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995; 123:358-67.
- The By-pass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) investigators. Comparison of coronary by-pass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
- Epstein M, Sowers J. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403-18.
- Bragulat E, De la Sierra A. La hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo II. *Hipertensión* 2000;17:272-83.
- Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Kristensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991;14(Suppl 4):13-26.
- The Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 1993;11:309-19.
- Teuscher A, Egger M, Herman JB. Diabetes and hypertension: blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. *Arch Intern Med* 1989;149:1942-5.
- The National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Pro-

- gram Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994;23:145-58.
33. Bild D, Teutsch SM. The control of hypertension in persons diabetes: a public health approach. *Public Health Rev* 1987;102:522-9.
 34. Hseuh WA, Anderson PW. Hypertension, the endothelial cell, and the vascular complications of diabetes mellitus. *Hypertension* 1992;20:253-63.
 35. Standley PR, Ali S, Bapna C, Showers JR. Increased platelet cytosolic calcium responses to low density lipoprotein in type 2 diabetes with and without hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:938-43.
 36. Carmassi F, Morale M, Puccetti R, De Negri F, Monzani F, Navalesi R, et al. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res* 1992;67:643-54.
 37. Randeree HA, Omar HA, Motala AA, Seedat MA. Effect of insulin therapy on blood pressure in NIDDM patients with secondary failure. *Diabetes Care* 1992;15:1258-63.
 38. Lorenzi M, Cagliero E, Toledo S. Glucose toxicity for human endotelial cells in culture: delayed replication, disturbed cell cycle and accelerated death. *Diabetes* 1985;34: 621-7.
 39. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Eimfeldt D, Julius S, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
 40. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al, for the Captopril Prevention Project (CAPPP) Study Group. 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.
 41. Guidelines Subcommittee 1999. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines For The Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17: 151-83.
 42. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor G, Poston L, Potter J, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 1999;13:569-92.
 43. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly program cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-92.
 44. Guigliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:955-9.
 45. Todd W, Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FJ. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342:905-12.
 46. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
 47. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf, Lanke J, Schersten B, et al, for the STOP-Hypertension-2 Study Group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients With Hypertension-2 Study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
 48. Stacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerrstaff SL, Gillord 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.
 49. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
 50. 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.
 51. Barrios V, Ortega J. ACE inhibitors in the treatment of heart failure (letter). *Heart Failure* 1999;7:2-5.
 52. Ruilope LM, Barrios V, Volpe M. Renal implications of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade in heart failure. *J Hypertens* 2000;18:1545-61.
 53. Barrios V, Jiménez JJ. Corazón e hipertensión. En: Ruilope LM, editor. *Nuevas fronteras en hipertensión*. Barcelona: Doyma, 1998; p. 29-63.
 54. De la Sierra A, Ruilope LM. Treatment of hypertension in diabetes mellitus. *Current Hypertens Rep* 2000;2:335-42.
 55. Ruilope LM, Barrios V. Pharmacologic treatment in Hypertensive Heart Disease. En: Crawford MH, DiMarco JP, editores. *London: Cardiology Mosby*; 2001. p. 8.1-8.8.
 56. Lombera F, Barrios V, Soria F, Placer L, Cruz JM, Tomás L, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:66-90.
 57. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-years cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
 58. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al, for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
 59. Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Krauss RM. LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin dependent diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:1496-502.
 60. Llyons TJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Diabetes* 1992;41(Suppl 2):67-73.
 61. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-age men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
 62. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:160-78.
 63. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:179-82.
 64. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
 65. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999;20:725-41.
 66. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
 67. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Event Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
 68. American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(Suppl 1): S58-61.
 69. O'Brien T, Nguyen TT. Pathogenic role of triglycerides in the cardiovascular disease of type 2 diabetes mellitus. *Curr Opinion Endocrinol Diabetes* 1998;5:80-9.
 70. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1998;73:969-76.