

## Artículo especial

Quince años después de la Declaración de Saint Vincent

### MORBIDITY AND MORTALITY FROM ISCHEMIC HEART DISEASE IN DIABETIC PATIENTS

Cardiovascular disease is the most important cause of death in diabetic patients. Both hyperglycemia *per se* and the clustering of other cardiovascular risk factors significantly increase the risk for coronary heart disease in diabetic patients over that found in the general population. In the last few years, interventional studies have been reported on the management of cardiovascular risk factors such as hypertension, microalbuminuria, dyslipidemia, inflammation, platelet aggregation and hyperglycemia in both diabetic patients and in selected diabetic subjects from the general population or population-based studies. The beneficial effects of treating these cardiovascular risk factors have led to the belief that the therapeutic approach to diabetic patients should be multidisciplinary. Fifteen years ago, the international guidelines of the Declaration of Saint Vincent for the control of cardiovascular risk factors in diabetic patients were established to reduce the increased mortality in these subjects. Cardiovascular mortality trends after this declaration seem to have improved in diabetic subjects but have not reached those in the general population.

**Key words:** Diabetes. Cardiovascular risk factors. Myocardial infarction. Cardiovascular disease.

## Morbimortalidad por cardiopatía isquémica en el paciente diabético

EDUARDO ESTEVE Y WIFREDO RICART

Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición Territorial de Girona. Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta. Girona. España.

La enfermedad cardiovascular es la causa más importante de mortalidad en los pacientes diabéticos. Tanto la hiperglucemía *per se* como la acumulación de otros factores de riesgo cardiovascular hacen que los sujetos diabéticos tengan un riesgo coronario significativamente superior al de la población general. En los últimos años se han publicado diferentes estudios de intervención tanto en pacientes diabéticos como en subgrupos de sujetos diabéticos de la población general sobre el control de factores de riesgo como la hipertensión, la microalbuminuria, la dislipemia, la inflamación, la agregación plaquetaria y la hiperglucemía. El efecto beneficioso observado al actuar en los diferentes factores de riesgo lleva a la conclusión de que el tratamiento de los pacientes diabéticos debe ser multidisciplinario. Hace 15 años, en la Declaración de Sant Vincent se establecieron las guías internacionales que instaban a controlar todos los factores de riesgo cardiovascular en el paciente diabético con el objetivo de reducir la elevada mortalidad cardiovascular que estos pacientes presentaban. Desde su publicación, la evolución de la mortalidad cardiovascular en los sujetos diabéticos parece haber sido positiva, aunque no se haya conseguido igualar el riesgo de estos pacientes al de la población general.

**Palabras clave:** Diabetes. Factores de riesgo cardiovascular. Infarto de miocardio. Enfermedad cardiovascular.

La enfermedad cardiovascular es muy común en la población diabética y es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. La diabetes mellitus (DM) tipo 1 se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular de hasta 7 veces<sup>1</sup>. Del mismo modo, casi el 60% de los sujetos diabéticos tipo 2 mueren por enfermedad macrovascular, y sólo el 11% muere por daño microvascular<sup>2</sup>. Existen evidencias de que la DM2 confiere un aumento de mortalidad cardiovascular 2-4 veces superior a la de la población no diabética, con aumento de riesgo de muerte cardiovascular más acusado en el sexo femenino<sup>3-5</sup>. Además, la frecuencia de ictus está aumentada 3 veces en la DM2<sup>5,6</sup>.

Correspondencia: Dr. E. Esteve Lafuente.  
Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición Territorial de Girona.  
Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta.  
Ctra. de França, s/n. 17007 Girona. España.  
Correo electrónico: uden.eesteve@htrueta.scs.es

Manuscrito recibido el 3-1-2006 y aceptado para su publicación el 13-3-2006.

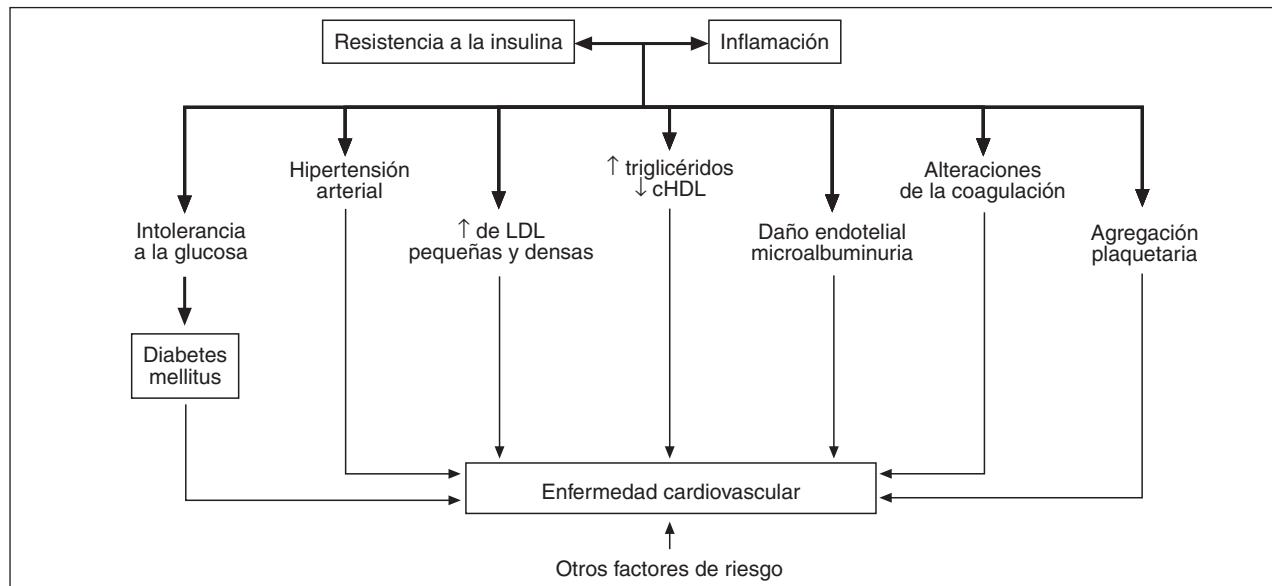


Fig. 1. Factores de riesgo cardiovascular en sujetos con diabetes mellitus. LDL: lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

La DM es considerada como un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) independiente. La hiperglucemias y el mal control metabólico por sí mismos se asocian a un incremento del riesgo cardiovascular<sup>7-9</sup>. Sin embargo, la diabetes, especialmente la tipo 2, también se relaciona con un aumento de la prevalencia de otros FRCV independientes como la hipertensión (HTA) y la disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), y a la mayor prevalencia de factores de riesgo emergentes como la obesidad, la hipertrigliceridemia, el sedentarismo, la microalbuminuria, la inflamación, la resistencia a la insulina, la hiperglucemias posprandial, el aumento de lipoproteína (a), de factores trombogénicos y lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas<sup>10-13</sup>. Todas estas asociaciones pueden aumentar hasta 7 u 8 veces el riesgo relativo de muerte<sup>6,14</sup> (fig. 1).

Debido en parte a que la expectativa de vida de los sujetos diabéticos está reducida entre 5 y 10 años, y si se añade además el aumento esperado de la prevalencia de DM en las próximas décadas, el control de la enfermedad y sus complicaciones se ha convertido en un problema sanitario de primer orden.

Hace 15 años, en la Declaración de Sant Vincent se establecieron las guías internacionales que instaban a controlar todos los factores de riesgo cardiovascular en el paciente diabético con el objetivo de reducir la elevada mortalidad cardiovascular que estos pacientes presentaban. En este documento se revisa los numerosos estudios de asociación e intervención que se han realizado tanto del tratamiento de la hiperglucemias como de los factores de riesgo asociados a esta afección. Asimismo se analiza la evolución de la mortalidad cardiovascular en los años posteriores a la Declaración de Sant Vincent, especialmente en los sujetos con DM2.

## DIABETES E HIPERGLUCEMIA

La arteriosclerosis es un proceso inflamatorio, degenerativo y multifactorial que se inicia por un daño endotelial. La DM causa el daño endotelial mediante diferentes mecanismos. El efecto tóxico de la glucosa, por la vía del sorbitol o del aumento de productos finales de la glucosilación avanzada, produce un aumento de los radicales libres de oxígeno, altera la relación dependiente de endotelio, neutraliza el óxido nítrico, incrementa la liberación de factores de crecimiento –lo cual aumenta la expresión del colágeno y fibronectina– y favorece la proliferación de células musculares lisas, aumenta las sustancias vasoconstrictoras derivadas de la ciclooxygenasa, incrementa la oxidación de las LDL, aumenta la producción de factores procoagulantes e incrementa la liberación de citoquinas<sup>6,15</sup>.

Por todos estos mecanismos, la hiperglucemias genera daño tanto en el ámbito de la microcirculación como en los grandes vasos, y da lugar respectivamente a la microangiopatía y la macroangiopatía diabética. Hay que especificar que las placas de ateroma en el paciente diabético no son específicas, aunque sí más difusas que en los sujetos no diabéticos. Estudios angiográficos y de autopsia muestran un aumento de la arteriosclerosis en el paciente diabético respecto a los controles y una mayor tasa de afección multivaso a nivel coronario, sin que los estudios de autopsia encuentren diferencias en la composición de las placas de ateroma entre los 2 grupos<sup>16,17</sup>.

Para demostrar finalmente que la DM produce daño en los grandes vasos sanguíneos, hay que evaluar el resultado del tratamiento intensivo de la DM frente al tratamiento convencional menos agresivo.

En lo que respecta a la enfermedad macrovascular, en el estudio DCCT/EDIC realizado en población con DM1, el tratamiento intensivo de la glucemia frente al convencional (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>], del 7,4 frente al 9,1%) consiguió reducir en un 42% el riesgo de enfermedad cardiovascular, y en un 57% el riesgo de infarto no fatal, ictus y muerte por enfermedad cardiovascular<sup>18</sup>. En sujetos con DM2, en el UKPDS el control estricto de la glucemia no consiguió disminuir los eventos cardiovasculares, aunque casi alcanzó la significación estadística para el infarto de miocardio<sup>19</sup>. En el grupo de pacientes obesos tratados con metformina sí que se redujo significativamente la mortalidad por todas las causas, incluida la mortalidad cardiovascular<sup>20</sup>. Recientemente, en el estudio Proactive, el uso de pioglitazona en prevención secundaria de alto riesgo fue capaz de reducir en un 16% la incidencia conjunta de muerte, infarto no silente e ictus<sup>21</sup>.

La causa por la que, a pesar de que claramente la hiperglucemia es un FRCV, al mejorar las cifras de glucosa no se consigue disminuir la mortalidad cardiovascular en sujetos con DM2 todavía no está aclarada. No obstante se podría considerar una serie de hipótesis:

1. El tratamiento con metformina en el UKPDS sí que consiguió disminuir la mortalidad cardiovascular en un 39%. La metformina actúa fundamentalmente en la resistencia a la insulina, lo que indica que el aumento de la mortalidad cardiovascular en parte podría deberse a este proceso. A este respecto, en otro estudio también se ha comprobado que la metformina mejora la función endotelial<sup>22</sup>. De manera similar, los resultados del Proactive, con la utilización de otros fármacos insulinosensibilizadores, irían en la misma línea.

2. Otra objeción a los resultados no concluyentes del UKPDS es que hubo poca diferencia en la HbA<sub>1c</sub> entre ambos grupos. Además se ha propuesto que, así como para disminuir la microalbuminuria se precisa una HbA<sub>1c</sub> menor del 7%, quizás para controlar la arteriosclerosis en la DM se precise conseguir menores cifras de HbA<sub>1c</sub>. De hecho, las guías de la Federación Europea de Diabetes (IDF) recomiendan como objetivo de tratamiento para la reducción de complicaciones macrovasculares una HbA<sub>1c</sub> inferior al 6,5%<sup>23</sup>.

3. Finalmente, la tercera hipótesis apunta a la glucemia posprandial. En el UKPDS no se valoró la hiperglucemia posprandial, sino únicamente la HbA<sub>1c</sub>, que depende tanto de la glucemia basal como de la posprandial. El aumento de la glucemia tras la sobrecarga oral de glucosa no sólo en sujetos diabéticos, sino también en los intolerantes a la glucosa oral (estudio Honolulu, DECODE, Helsinki y Funagata), se asocia a un aumento de la mortalidad cardiovascular<sup>24-27</sup>. En el estudio DECODE, realizado en 25.000 sujetos, se observó claramente que para un mismo valor de glucosa basal (< 126 mg/dl, 126-140 mg/dl y > 140 mg/dl), la mortalidad cardiovascular aumentaba linealmente entre las categorías de glucosa posprandial (2 h tras la sobrecarga oral). Por el contrario, para un mis-

mo valor de glucosa 2 h tras sobrecarga oral no aumentó la mortalidad cardiovascular entre las diferentes categorías de glucemia en ayunas. En el análisis multivariante, la glucemia basal no se comportó como predictor independiente de mortalidad cardiovascular, pero sí lo hizo la glucemia 2 h tras la sobrecarga. Otro estudio realizado mediante la determinación de la glucemia 1 h tras desayuno es el Diabetes Intervention Study, que examinó a 1.139 pacientes. En ese estudio se volvió a confirmar que el mejor predictor de mortalidad cardiovascular era la glucemia posprandial<sup>28</sup>. En estudios de intervención, el estudio Kumamoto, donde se intentaba disminuir tanto la glucemia preprandial como la posprandial, sí que se consiguió reducir la mortalidad cardiovascular en un 50%. Sin embargo, no se consiguió la significación estadística probablemente debido al bajo poder de la muestra<sup>29</sup>.

Para acabar de resolver las dudas planteadas en los estudios de intervención, son necesarios nuevos estudios donde los objetivos de tratamiento de la hiperglucemia sean más estrictos, tanto de la preprandial como la posprandial. Del mismo modo, habrá que valorar más claramente cuál es el papel de los fármacos que actúan en la resistencia a la insulina para prevenir la enfermedad cardiovascular en la DM2.

## DIABETES Y DISLIPEMIA

La dislipemia diabética se caracteriza por el aumento de los triglicéridos, la disminución del cHDL y el aumento de las partículas LDL pequeñas y densas<sup>30,31</sup>. Todos estos procesos están claramente ligados a la insulinorresistencia<sup>32</sup>.

En la resistencia a la insulina y en la DM2 existe un aumento de la actividad de lipasa hepática (LH) y de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), y una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL). Todas estas alteraciones producen una elevación de las LDL pequeñas y densas. En lo que se refiere a la influencia del control glucémico en el tamaño de las LDL en la DM2, el peor control glucémico se asocia a un menor tamaño de las LDL. Asimismo, la optimización del control metabólico produce la mejora en el perfil lipídico con una disminución de las LDL pequeñas y densas<sup>33</sup>.

Tanto el cHDL como los triglicéridos se han mostrado como marcadores pronósticos independientes de enfermedad cardiovascular en la DM<sup>34,35</sup>. El aumento de las LDL pequeñas y densas se ha asociado con el aumento del riesgo cardiovascular, incluso tras ajustar por otros factores como triglicéridos, cHDL, índice de masa corporal, tabaquismo e HTA<sup>13,36</sup>. Se calcula que el descenso del tamaño de las LDL se asocia a un aumento del 30% del riesgo de enfermedad coronaria con independencia de los valores de triglicéridos y cHDL<sup>37</sup>.

Hay una serie de características en las LDL pequeñas y densas que las hacen más aterogénicas, como

son el tamaño, la diferente afinidad por los receptores y la mayor susceptibilidad a la oxidación. El menor tamaño de estas subfracciones de LDL hace que puedan atravesar con mayor facilidad la pared de la íntima arterial. La captación por parte del receptor de LDL está disminuida, mientras que hay un aumento de la captación extrahepática, no dependiente del receptor<sup>38</sup>. Asimismo, el aumento de la oxidación de estas LDL pequeñas y densas empeora la captación por el receptor de LDL y facilita la captación por los macrófagos y la formación de células espumosas que poseen propiedades proaterogénicas, proinflamatorias y protrombóticas<sup>39,40</sup>.

En el estudio UKPDS, el cLDL y el cHDL fueron los predictores más potentes de enfermedad coronaria. Por cada mg/dl de reducción del cLDL disminuía el riesgo un 1%. Del mismo modo, por cada mg/dl que aumentaba el cHDL disminuía el riesgo un 2-3%<sup>41</sup>.

Se han desarrollado diferentes estudios de intervención con estatinas, tanto en prevención primaria como secundaria, que fueron diseñados específicamente para población diabética o analizaron los subgrupos de sujetos diabéticos. En estos estudios, el tratamiento con estatinas redujo el riesgo cardiovascular de manera similar o superior a la población no diabética.

En prevención primaria, el tratamiento con estatinas en el subgrupo de 3.982 pacientes diabéticos con cifras de cLDL superiores a 135 mg/dl del estudio HPS redujo, de manera significativa, los eventos coronarios un 22%<sup>42</sup>. Sin embargo, en el subgrupo de diabéticos del estudio ASCOT-LLA la reducción del 16% de la mortalidad coronaria o el infarto no mortal no llegó a la significación estadística, pero sí lo hizo el número de eventos cardiovasculares<sup>43,44</sup>. En el estudio CARDIS, diseñado de manera específica para población diabética, la disminución del cLDL de cifras de 115 mg/dl a 80 mg/dl consiguió reducir la enfermedad coronaria aguda en un 36%, el infarto cerebral en un 48% y la tasa de mortalidad en un 27%<sup>45</sup>.

En prevención secundaria, los estudios de intervención en población diabética muestran que las estatinas, en subgrupos de pacientes diabéticos del 4S, LIPS y del CARE, redujeron los eventos coronarios en un 25-55%. Estos resultados fueron similares a los obtenidos en sujetos no diabéticos<sup>46-48</sup> (tabla 1).

Por su parte, el uso de fibratos en los subgrupos de diabéticos del estudio de Helsinki, en prevención primaria, no consiguió disminuir los eventos cardiovasculares de manera significativa<sup>49</sup>. En el estudio VAHIT (gemfibrozilo), en prevención secundaria de pacientes no hipercolesterolémicos, se redujo en un 24% la incidencia de infarto en un subgrupo de pacientes diabéticos, tras aumentar un 6% los valores de cHDL y reducir en un 20% los triglicéridos plamáticos<sup>50</sup>. En estudios específicos para población diabética como el DAIS, el uso de fenofibrato consiguió disminuir el tamaño de las placas de ateroma y en un 23% los eventos coronarios, sin alcanzar la significación estadística<sup>51</sup>. En el estudio FIELD, el uso de fe-

**TABLA 1. Reducción de eventos coronarios en los diferentes estudios con pacientes diabéticos o con subgrupos de diabéticos**

	Pacientes (n)	Estatina	Reducción de eventos coronarios (%)	cLDL basal
Prevención primaria				
AFCAPS/TexCAPS	239	Lovastatina	-43	150
HPS	3.982	Simvastatina	-22	130
CARDS	2.838	Atorvastatina	-36	115
Prevención secundaria				
CARE	580	Pravastatina	-25	136
4S	202	Simvastatina	-55	186
LIPID	782	Pravastatina	-19	150
4S-Extended	483	Simvastatina	-42	186

nofibrato en 9.700 pacientes diabéticos redujo un 24% el infarto de miocardio no fatal sin afectar a la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, los resultados de este último estudio pueden estar enmascarados por la mayor frecuencia de inicio de estatinas en el grupo placebo<sup>52</sup>.

Teniendo en cuenta los diferentes estudios publicados, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) establece en sus recomendaciones como objetivo fundamental las cifras de cLDL < 100 mg/dl, incluso < 70 mg/dl en pacientes en prevención secundaria de alto riesgo<sup>53</sup>. Como objetivos secundarios establece unos valores de triglicéridos < 150 mg/dl y cifras de cHDL > 40 mg/dl en varones y > 50 mg/dl en mujeres. Por su parte, las guías del NCEP/ATP-III, además de establecer como objetivo en DM2 unas cifras de cLDL < 100 mg/dl, establecen como objetivo secundario un colesterol no HDL < 130 mg/dl. El colesterol no HDL refleja la cantidad de partículas formadas por ApoB, es decir de todas las partículas aterogénicas del plasma, y es un marcador fiable del número de LDL pequeñas y densas<sup>50</sup>. Las guías europeas del año 1998, previas a la publicación de gran parte de los estudios de intervención con estatinas, establecen como objetivo de cLDL cifras < 115 mg/dl, con cHDL > 46 mg/dl<sup>23</sup>. Por su parte, en las guías de atención primaria de nuestro medio, las cifras de cLDL adecuadas para pacientes con diabetes son < 100 mg/dl.

## DIABETES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La prevalencia de HTA es superior en los sujetos con DM2 que en la población general<sup>54</sup>. Esta prevalencia oscila entre el 20-60%<sup>55</sup>, y su aparición se relaciona con la resistencia a la insulina. La HTA aumenta el riesgo cardiovascular asociado a la DM2 hasta en 4 veces<sup>41,56-58</sup> y es, además, un factor predisponente al desarrollo de microalbuminuria.

En el estudio UKPDS, la hipertensión arterial sistólica y la diastólica fueron factores pronósticos independientes de infarto de miocardio. Por cada 10 mmHg de disminución de la presión arterial sistólica

(PAS) descendía el riesgo de enfermedad coronaria en un 15%<sup>41</sup>. De hecho, la disminución de la presión arterial reducía de manera más efectiva las complicaciones que el propio control glucémico, independientemente del tipo de hipotensor utilizado, un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o atenolol<sup>59</sup>.

Existen además diferentes estudios en población general con subgrupos de pacientes diabéticos que avalan la optimización del control de la tensión arterial. En estudios como el SHEP (diuréticos y atenolol) se redujo de manera significativa el riesgo de cardiopatía isquémica<sup>60</sup>. En el Syst-Eur (nitrendipino) se redujo la mortalidad cardiovascular en un 70%<sup>61</sup>, y en el HOT el grupo de 1.500 diabéticos tratados con el objetivo de reducir su presión arterial diastólica (PAD) por debajo de 80 mmHg, frente al grupo placebo con PAD de 90 mmHg, se redujo el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) en un 30% y la mortalidad cardiovascular en un 67%<sup>62</sup>.

Según las recomendaciones de la ADA, los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión van a ser los que han demostrado disminuir la mortalidad cardiovascular, como los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), los bloqueadores beta, los diuréticos o los antagonistas del calcio. En el paciente diabético hipertenso que además presente microalbuminuria, los fármacos de elección son los IECA o los ARA-II<sup>53</sup>. En el grupo de pacientes diabéticos del estudio HOPE, el tratamiento con ramipril consiguió disminuir la mortalidad en un 38% y la mortalidad cardiovascular en un 23%, el infarto en un 22% y los ictus en un 33%. El efecto protector se mantenía al corregir por la mejora de las cifras de presión arterial<sup>63</sup>. En los estudios CAPPP<sup>64</sup>, FACET<sup>65</sup> y ABCD<sup>66</sup> los IECA redujeron en mayor medida la mortalidad cardiovascular que los bloqueadores beta o los antagonistas del calcio. Del mismo modo, en el subgrupo de sujetos diabéticos del estudio LIFE<sup>67</sup>, un ARA-II (losartán) consiguió reducir en mayor medida tanto la morbilidad y la mortalidad cardiovascular como la mortalidad por todas las causas en comparación con atenolol. Sin embargo, no se evidenció esta mejoría en el riesgo cardiovascular con el tratamiento mediante IECA o ARA-II en comparación con otros fármacos en el estudio UKPDS o estudios como el REENAL o IRMA-II<sup>59,68,69</sup>. No obstante, en los estudios HOPE, RENAAL e IRMA-II sí se demostró la utilidad de los IECA y ARA-II en reducir la progresión de la nefropatía de los pacientes con microalbuminuria o nefropatía establecida.

Los diferentes estudios han estimado que existe una disminución significativa del riesgo cardiovascular cuando las cifras de presión arterial son < 130/80 mmHg, valores que son el objetivo de buen control establecido por la ADA<sup>53</sup>. Como se ha expuesto previamente, las recomendaciones de la ADA indican como primera elección el uso de ARA-II e IECA en sujetos diabéticos con microalbuminuria. En la DM1 está in-

dicado el uso de IECA y en DM2, el de ARA-II. Sin embargo, recientemente en el único estudio que comparaba ambos fármacos, realizado por Barnet et al, no se evidenció diferencias significativas en la reducción de albuminuria entre los 2 fármacos en pacientes diabéticos tipo 2<sup>70</sup>.

## DIABETES Y MICROALBUMINURIA

En la DM2 la prevalencia de microalbuminuria oscila en torno al 20-30%<sup>71</sup>. La microalbuminuria se considera marcador de daño endotelial y está considerada como un nuevo factor de riesgo cardiovascular en pacientes con DM2<sup>72</sup>. La presencia de microalbuminuria en pacientes diabéticos predice de manera independiente el deterioro de la función endotelial<sup>73</sup>, y se ha propuesto que esta última y la inflamación, como los nevos de unión entre microalbuminuria y aterosclerosis.

En un metaanálisis con 2.138 sujetos diabéticos la microalbuminuria incrementaba el riesgo de mortalidad cardiovascular<sup>71</sup>. De manera similar, en un grupo de 840 pacientes diabéticos, el grado de excreción de albúmina, de microalbuminuria a proteinuria franca, incrementaba el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular de 1,84 a 2,61 frente a los sujetos diabéticos sin microalbuminuria<sup>74</sup>, ajustado por edad, control metabólico y uso de antihipertensivos. Del mismo modo, en el estudio HOPE cualquier grado de albuminuria indicaba mayor riesgo de eventos cardiovasculares, con una relación lineal<sup>75</sup>.

La disminución de la albuminuria consigue reducir los eventos cardiovasculares de manera independiente a la reducción de las cifras de presión arterial<sup>76</sup>. Al reducir un 50% la albuminuria, se reduce la incidencia de eventos cardiovasculares un 18%. En el estudio LIFE<sup>67</sup>, el losartán redujo de manera más efectiva la mortalidad cardiovascular que el atenolol, a pesar de que la reducción de las cifras de presión arterial fue similar. El mejor control de la aparición o progresión de la albuminuria en el grupo tratado con ARA-II parece ser la causa de la diferencia obtenida sobre los eventos cardiovasculares.

El tratamiento de la microalbuminuria en la DM2 se basa en la optimización del control glucémico, como se observó en el UKPDS, y en el control de la presión arterial, especialmente con el uso de IECA o ARA-II<sup>19,63,67</sup>. Estos dos fármacos son más efectivos que el resto en disminuir la microalbuminuria y, por tanto, está indicado su uso por las guías de la ADA.

## DIABETES Y ESTADO PROTROMBÓTICO

La DM, además de producir daño endotelial, estímula la arteriosclerosis mediante las alteraciones que genera en la agregación plaquetaria y la coagulación. En la DM2 y en el síndrome de resistencia a la insulina se observa un estado de hipercoagulabilidad y un aumento de la agregación plaquetaria<sup>6</sup>.

La hiperglucemia aumenta factores procoagulantes como la trombina, el factor Xa, el factor VII, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y el factor de Von Willebrand. Asimismo, el aumento de la glucemia también produce un aumento de las moléculas de adhesión plaquetaria y del tromboxano, con lo que se favorece la agregación plaquetaria.

El beneficio del uso de aspirina en prevención secundaria, en sujetos diabéticos o no diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida, está claramente demostrado como se puede observar en un metaanálisis de 195 estudios aleatorizados. Las dosis bajas de aspirina (75-325 mg/día) son igual de efectivas que dosis superiores<sup>77</sup>. También se ha encontrado resultados positivos a este respecto con otros antiagregantes, como copidogrel<sup>78</sup>.

Sin embargo, la antiagregación en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular conocida se encuentra actualmente en debate. Las recomendaciones de la ADA indican la antiagregación a todo diabético tipo 2 mayor de 40 años o con otro factor de riesgo (HTA, tabaco, dislipemia, albuminuria o historia familiar de enfermedad cardiovascular)<sup>53</sup>, lo que en la práctica clínica casi obliga a la antiagregación universal. En el estudio ETDRS, 3.711 diabéticos tipo 1 o 2, en general con más de 10 años de evolución, fueron tratados con aspirina (650 mg/día) o placebo. En el grupo que recibió aspirina se redujo el infarto fatal y no fatal un 28%<sup>79</sup>. En el estudio HOT en pacientes hipertensos y diabéticos, el uso de aspirina (75-100 mg/día) logró reducir la incidencia de cardiopatía isquémica, con beneficio similar al de los sujetos no diabéticos. Reducciones similares de la incidencia de infarto se obtuvieron al dar aspirina al subgrupo de 533 sujetos diabéticos en el Physicians' Health Study<sup>80</sup>. Sin embargo, en el estudio Primary Prevention Project, no se consiguió una reducción significativa de los eventos cardiovasculares en los 1.000 participantes con diabetes, resultado que sí se evidenció en sujetos no diabéticos<sup>81</sup>. Estos datos podrían indicar que dosis bajas de aspirina son menos efectivas en sujetos diabéticos que en la población general. De hecho, hay estudios que confirman una disminución de la actividad antiagregante plaquetaria de la aspirina conforme aumenta la glucación proteínica en la DM2<sup>82</sup>.

Como conclusión, existen diferentes estudios que avalan o ponen en duda los beneficios del uso de aspirina en prevención primaria en la DM2. Mientras no surjan nuevos y clarificadores estudios, probablemente la estratificación del riesgo en cada paciente pueda ayudar a decidir si está indicada la antiagregación.

## DIABETES E INFLAMACIÓN

La inflamación crónica de bajo grado es una de las piezas centrales en la etiopatogenia y la asociación de la resistencia a la insulina, la diabetes y la arterioscler-

rosis<sup>83</sup>. Las concentraciones de citocinas y marcadores de actividad inflamatoria como la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, se relacionan directamente con las cifras de presión arterial, los cambios lipídicos característicos de la dislipemia diabética, la resistencia a la insulina y la incidencia/prevalencia de DM2. Lo mismo ocurre al evaluar diferentes polimorfismos en los genes que codifican las citocinas y sus receptores<sup>83</sup>.

En el seguimiento de 900 mujeres diabéticas en el Nurses' Health Study, los valores del receptor 2 soluble del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) se presentaron como marcador independiente de riesgo cardiovascular<sup>84</sup>. En 400 varones sanos, Ridker et al encontraron una correlación independiente entre los valores de interleucina 6 (IL-6) y el riesgo de infarto<sup>85</sup>. En población general, en el Nurses' Health Study y el Health Professionals Follow-up Study, el efecto en el riesgo cardiovascular de las citocinas se redujo al ajustar por hipertensión y DM, manteniéndose el valor predictivo de la PCR<sup>86</sup>. Resultados similares se encontraron en el estudio ARIC<sup>87</sup>. En el estudio Prove-IT, el beneficio del uso de estatinas en 3.700 sujetos sobre los eventos cardiovasculares en parte estuvo determinado por los valores de PCR postratamiento<sup>88</sup>. Los sujetos con PCR elevada ( $> 2 \text{ mg/l}$ ) y cLDL bajo ( $< 70 \text{ mg/dl}$ ) tuvieron el mismo riesgo coronario que los individuos con más cLDL ( $> 70 \text{ mg/dl}$ ) y PCR  $< 2 \text{ mg/l}$ .

En resumen, existen datos suficientes en población general y diabética que muestran la fuerte relación entre inflamación y aterosclerosis, bien de manera independiente, bien modulando otros factores de riesgo como la dislipemia, la hipertensión, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia.

## EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Resulta difícil establecer de manera clara cuál es el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos en nuestro medio. Existen diferentes tablas para estratificar el riesgo, unas específicas para diabéticos como la del UKPDS, y otras basadas en la población general como las del de Framingham, las tablas de las Sociedades Europeas, REGICOR y SCORE<sup>89</sup>. Las tablas derivadas de poblaciones europeas establecen en general un riesgo para los sujetos diabéticos similar a equivalente de riesgo cardiovascular establecido por el de Framingham, salvo en poblaciones del sur de Europa. Sin embargo, las tablas REGICOR, realizadas en nuestro medio, establecen unos valores para cada factor de riesgo significativamente inferiores. En la balanza se nos presenta utilizar tablas que podrían infravalorar el riesgo o seguir las directrices de las sociedades europeas o americanas que podrían sobreestimar el riesgo cardiovascular de los sujetos del sur de Europa<sup>90</sup>. La realización de estudios prospectivos en población

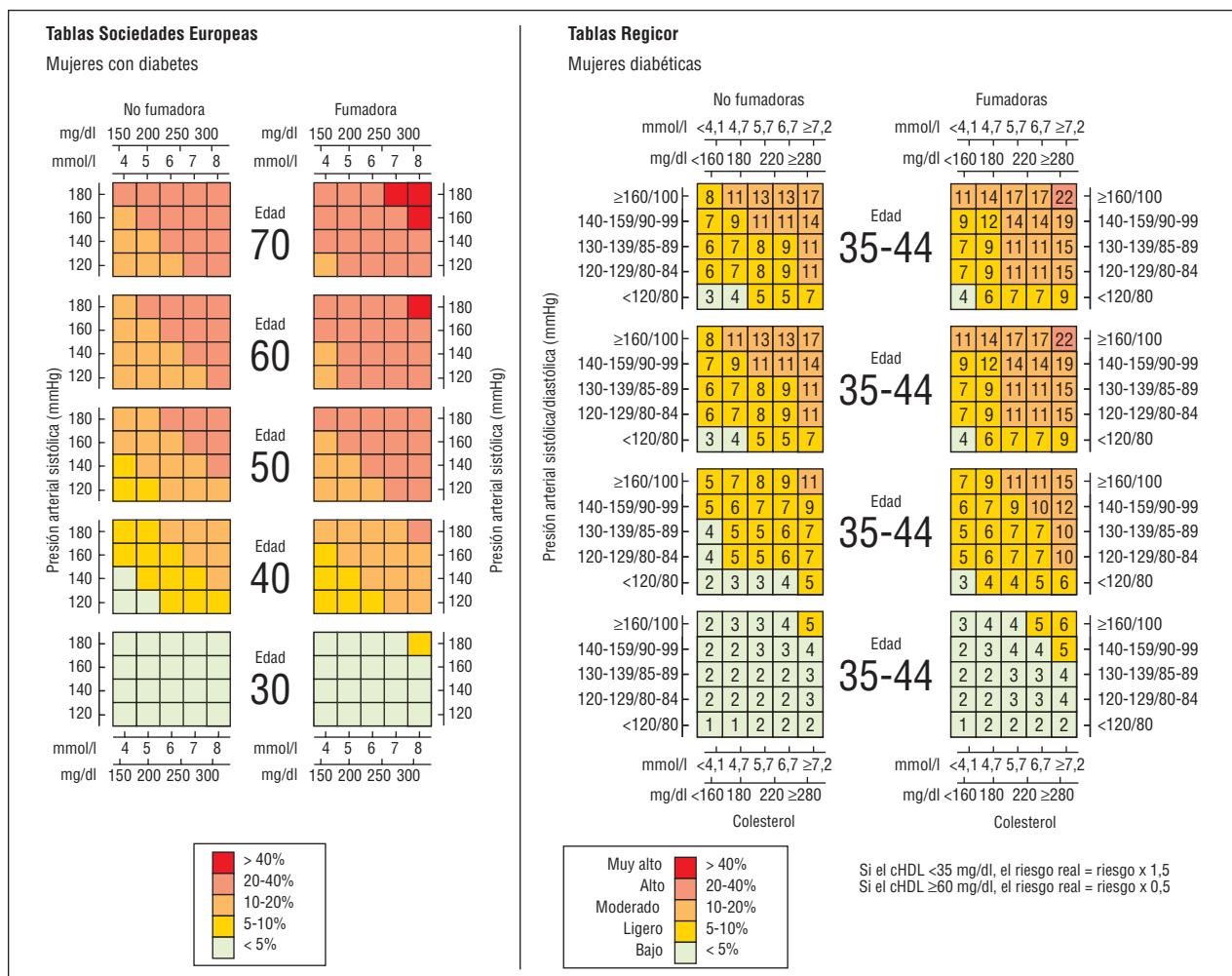


Fig 2. Diferencia en la estadificación del riesgo coronario absoluto en prevención primaria entre diferentes tablas. Como ejemplo se ha comparado el riesgo en mujeres con diabetes según las tablas de las sociedades europeas y las tablas REGICOR, basadas en la calibración de la ecuación de Framingham. cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

española se hace necesaria para intentar despejar las incógnitas surgidas por la menor incidencia de enfermedad cardiovascular encontrada en los estudios de cohortes en población mediterránea (fig. 2).

Por otra parte, las tablas evalúan el riesgo absoluto a los 10 años. Los individuos con DM1 o DM2 diagnosticados a edad temprana presentan factores de riesgo aislados y son jóvenes. El riesgo a los 10 años en estos sujetos puede ser bajo, pero si se proyecta a 30-40 años, pasa a ser elevado; por lo tanto, es necesario establecer el riesgo cardiovascular a largo plazo y no a los 10 años en estos individuos para no subestimar la necesidad de tratamientos agresivos.

Estudios como el OASIS<sup>91</sup>, HOPE<sup>63</sup> o el de Haffner et al<sup>92</sup> muestran que un paciente diabético tiene una tasa de incidencia de infarto a los 7 años de un 20% en prevención primaria y de un 45% en prevención secundaria. La tasa de reinfarto en pacientes no diabéticos con infarto previo es del 18%, lo que significa que un paciente diabético sin enfermedad macrovascular

conocida tiene el mismo riesgo de infarto que un paciente no diabético que ya lo haya tenido. De acuerdo con estos resultados, el tercer panel del National Cholesterol Education Programme (NCEP) establece la diabetes como un equivalente de enfermedad cardiovascular<sup>19</sup>. Sin embargo, otros estudios como el ARIC<sup>93</sup>, MRFIT<sup>94</sup> o Evans et al<sup>95</sup> atribuyen un riesgo cardiovascular menor en la DM en la prevención primaria que en la prevención secundaria en sujetos no diabéticos. Según estos trabajos, los pacientes diabéticos tendrían un riesgo hasta 3 veces menor de tener un infarto que los sujetos que ya han sufrido un episodio coronario. Las diferencias en las poblaciones estudiadas, especialmente en los años de evolución de la diabetes y su tratamiento, podrían justificar las diferencias en la estratificación del riesgo.

Donde no existen datos contradictorios es en la prevención secundaria. Una vez el paciente diabético ha sufrido un infarto, tiene, con respecto a los sujetos no diabéticos, mayores tasas de reinfartos, ictus, insufi-

ciencia cardíaca y mortalidad. La tasa de mortalidad posterior al evento es del 15-25% durante el primer mes tras el infarto y del 50% a los 4 años<sup>91,96,97</sup>. Además, la repercusión miocárdica tras infarto en los pacientes diabéticos tiene peor pronóstico que en los sujetos no diabéticos. En el estudio PRESTO, la diabetes era un factor de riesgo independiente de muerte tras reestenosis, con un riesgo relativo de 1,87<sup>98,99</sup>. Con todos estos datos y en especial debido a la mala evolución de los sujetos diabéticos en prevención secundaria y a la alta tasa de enfermedad coronaria silente en la DM<sup>100</sup>, parece prudente indicar tratamientos intensivos en prevención primaria a pesar de las dudas existentes en la evaluación del riesgo cardiovascular en los sujetos con DM. Todo ello, en espera de los resultados de los diferentes estudios prospectivos actualmente en desarrollo.

## QUINCE AÑOS TRAS LA DECLARACIÓN DE SAINT VINCENT

Hace 15 años se establecieron las guías internacionales para el control y tratamiento de los sujetos diabéticos en la llamada Declaración de Saint Vincent. En dicha declaración se instaba a controlar todos los factores de riesgo cardiovascular en el paciente diabético así como utilizar tanto en prevención primaria como secundaria el mismo arsenal terapéutico en los pacientes diabéticos que en los sujetos que no presentan la enfermedad.

En los últimos 20 años, la expectativa de vida ha aumentado considerablemente en los países desarrollados, fundamentalmente debido a la disminución de la mortalidad cardiovascular. La incidencia de eventos y de mortalidad cardiovascular se ha reducido en aproximadamente un 30-50%<sup>101-109</sup>. Especialmente, en la década de los noventa se ha observado una mayor tasa de supervivencia tras la presencia de infartos de miocardio tanto a corto como a largo plazo<sup>110</sup>. Aproximadamente, la reducción de la tasa anual de mortalidad por infarto se sitúa en torno a un 3%, y puede llegar en países con alta incidencia a un 7%<sup>111</sup>. En zonas de bajo riesgo cardiovascular, como Italia y España, en la década de los noventa, también se ha observado un descenso equivalente de la mortalidad cardiovascular<sup>112-113</sup>.

La explicación más probable del descenso de la mortalidad es la reducción de los factores de riesgo en prevención primaria así como la mejora de las técnicas y los tratamientos médicos tanto en el proceso agudo como en prevención secundaria<sup>103,107,111</sup>. Se calcula que la mejora en los tratamientos y la reducción de los factores de riesgo contribuyen en un 23 y 65% de la reducción de la mortalidad, respectivamente<sup>114</sup>. La reducción de los factores de riesgo cardiovascular justificaron una reducción de la mortalidad del 57% en Estados Unidos en la década de los ochenta, del 60% en Escocia entre 1975 y 1995, y de un 58% en

Gales en los últimos 20 años<sup>103,109,115</sup>. Sin embargo, el control de los factores de riesgo como la hipertensión en los años ochenta en población norteamericana, tanto en prevención primaria como secundaria, estaba muy por debajo de lo establecido en los criterios de St. Vincent<sup>116</sup>. En los años noventa se incrementó considerablemente el control de la hipertensión, la dislipemia y el tabaquismo en varones tanto en prevención primaria como secundaria, aunque los resultados son todavía susceptibles de mejora<sup>117-120</sup>.

El resto de la reducción del riesgo cardiovascular se explicaría por los tratamientos que reciben los pacientes en el episodio agudo o posteriormente en prevención secundaria<sup>103-109</sup>. De hecho, el aumento del uso de antiagregantes, trombólisis, técnicas de repercusión e IECA se correlaciona positivamente con la mejora de la supervivencia tras infarto<sup>121</sup>. Asimismo, la generalización de los tratamientos agresivos como las revascularizaciones ha contribuido también a este aumento de la supervivencia<sup>122</sup>.

No obstante, al analizar la mortalidad cardiovascular entre los pacientes diabéticos en las últimas décadas, los resultados no son tan concluyentes como los obtenidos en sujetos no diabéticos. En la población norteamericana durante las décadas de los setenta y los ochenta, a pesar de lograr reducciones en la mortalidad cardiovascular en sujetos no diabéticos, no se pudo evidenciar reducciones significativas en los pacientes diabéticos, incluso se observó un aumento de la mortalidad en las mujeres con diabetes<sup>123</sup>. Por otra parte, sí se evidenció una disminución del 50% de los eventos cardiovasculares en sujetos norteamericanos con diabetes cuando el período de seguimiento se prolongó hasta la década de los noventa<sup>124</sup>. En otra cohorte de sujetos norteamericanos seguidos durante los años noventa, la mortalidad postinfarto fue disminuyendo progresivamente, de manera similar en sujetos con y sin diabetes, un 5% por año<sup>125</sup>. A pesar de ello, la tasa de supervivencia postinfarto en los sujetos con diabetes es inferior a la de los sujetos sin diabetes<sup>125</sup>.

Del mismo modo, en población canadiense se ha observado en la década de los noventa una reducción del 44% en la tasa de mortalidad por infarto de miocardio y un 17% en la de ictus en pacientes diabéticos, cifras similares a las observadas en la población no diabética<sup>126</sup>. Sin embargo, debido al aumento exponencial de la incidencia de diabetes en la población, la tasa anual bruta de infartos en sujetos diabéticos ha aumentado un 17%. Finalmente, en otras poblaciones de alto riesgo como la del norte de Suecia no se ha conseguido una reducción equivalente en el riesgo de infarto y de mortalidad entre los pacientes con y sin diabetes en ese mismo período<sup>127</sup>.

En lo que se refiere al control de los factores de riesgo cardiovascular, en el Registro Nacional de Diabetes de Suecia se ha podido observar durante los últimos años de la década de los noventa una reducción de los valores de HbA<sub>1c</sub> y de presión arterial. Del mismo modo ha aumentado el porcentaje de pacientes

que recibían hipolipemiantes, aunque esta cifra no pasó del 25%. Si se tiene en cuenta el objetivo necesario de cLDL, esta cifra parecería significativamente inferior a la esperada<sup>128</sup>. Ese mismo grupo continuó observando una mejora en los FRCV en los primeros años del siglo XXI, pero aproximadamente sólo la cuarta parte de los sujetos consiguieron alcanzar los objetivos de tratamiento de la IDF<sup>129</sup>. La mejora en el control metabólico en la década de los noventa no se ha conseguido en otras poblaciones como la de Estados Unidos, donde se ha observado un empeoramiento de la HbA<sub>1c</sub> en los pacientes a partir de 1995. Probablemente las diferencias en el tipo de sistema sanitario han podido contribuir a estos resultados<sup>130</sup>.

Como resumen, se podría decir que en los últimos 20 años se ha conseguido reducir significativamente la mortalidad cardiovascular en la población general. Asimismo se ha conseguido reducir la mortalidad en pacientes diabéticos, especialmente a partir de la década de los noventa, todo ello sin que se haya podido igualar el riesgo cardiovascular al de los sujetos no diabéticos. A partir de estos datos se podría entonces decir que la declaración de Saint Vincent ha servido para impulsar la reducción del riesgo cardiovascular entre los sujetos diabéticos, a pesar de que todavía indiscutiblemente se pueda incidir en la mejora de los FRCV de estos pacientes.

## CONCLUSIONES

El elevado riesgo cardiovascular de los sujetos diabéticos, generado por la hiperglucemia *per se* o por los diferentes factores asociados a la resistencia a la insulina, hacen necesarios tratamientos agresivos no contra sólo un único factor de riesgo cardiovascular, sino todos los factores de riesgo presentes mediante terapias multidisciplinarias. En el estudio Steno II, realizado en población diabética danesa, el tratamiento intensivo de la hiperglucemia, hipertensión, dislipemia y la antiagregación consiguieron reducir en un 20% el riesgo de eventos cardiovasculares frente al tratamiento convencional<sup>131</sup>.

A pesar del descenso en la década de los noventa de la mortalidad cardiovascular en la población diabética es necesario todavía insistir en el cumplimiento de los objetivos de control de los diferentes factores de riesgo tanto en prevención primaria como secundaria.

Sin embargo, existen todavía interrogantes en relación a la enfermedad cardiovascular y la diabetes que no tienen respuesta. Es necesario que se desarrollen estudios aleatorizados, prospectivos y de alta potencia estadística para responder a preguntas como: ¿qué cifra de HbA<sub>1c</sub> reduce el riesgo macrovascular en DM2?, ¿es más importante la glucemia posprandial que la basal?, ¿la antiagregación en prevención primaria debe ser universal?, ¿qué fármacos insulinosensibilizadores reducen más el RCV?, ¿se debe tratar a todos los sujetos diabéticos con IECA o ARA-II,

independientemente de sus cifras de presión arterial?, ¿cuál es el objetivo de cLDL, o es necesario el tratamiento con estatina independientemente de la concentración de colesterol? Finalmente, en nuestra población, son necesarios estudios prospectivos para crear tablas de riesgo adecuadas que confirmen definitivamente el riesgo cardiovascular de la DM en nuestro medio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Krolewski AS, Kosinski EJ, Waram JH, Waram JH, Leland OS, Busick EJ. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependant diabetes mellitus. Am J Cardiol. 1987;59:750-5.
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia. 2001;44 Suppl 2:S14-21.
- Gatling W, Tufail S, Mullee MA, Westacott TA, Hill RD. Mortality rates in diabetic patients from a community-based population compared to local age/sex matched controls. Diabet Med. 1997;14:316-20.
- Kanters SD, Banga JD, Stolk RP, Algra A. Incidence and determinants of mortality and cardiovascular events in diabetes mellitus: a meta-analysis. Vasc Med. 1999;4:67-75.
- Almdal T, Scharling H, Jensen JS. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. Arch Intern Med. 2004;164:1422-6.
- Powers AC. Diabetes Mellitus. En: Harrison TR, editor. Principios de Medicina Interna. 15.<sup>a</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 2467-500.
- Letho S, Ronnemaa T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Lakso M. Dyslipidemia and hyperglycaemia predict coronary heart disease events in middle-age patients with NIDDM. Diabetes. 1997;46:1354-9.
- Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effect of diabetes and level of glycemia on all cause and cardiovascular mortality: the San Antonio Heart Study. Diabetes Care. 1998;21: 1167-72.
- Anderson DK, Svardsudd K. Long-term glycemic control relates to mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care. 1995;18: 1534-43.
- Smiley T, Oh P, Shane LG. The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes; a systematic review. J Cardiol. 2001;17:797-805.
- Abbas F, Brown WB, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, et al. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. J Am Cardiol. 2002;40:937-43.
- Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. Diabetologia. 2002;45:461-75.
- Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willet WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA. 1988;260:1917-21.
- Usitupa MI, Niskanen LK, Sitonnen O, Voutilainen E, Pyorala K, et al. Ten year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. Diabetologia. 1993;36:1175-84.

15. Duckworth WC. Hyperglycemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2001;3:383-91.
16. Schurigin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:335-8.
17. Waldecker B, Waas W, Haberbosch W, Voss R, Steen-Muller MK, Hiddessen A, et al. Type 2 diabetes and acute myocardial infarction. Angiographic findings and results of an invasive therapeutic approach in type 2 diabetic versus non diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999;22:1832-8.
18. DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
19. 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.
20. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854-65.
21. Dormandy JA, Charbonnel B, Ekland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
22. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1344-50.
23. European Diabetes Policy Group. 1998-1999: a desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine.* 1999;16:716-30.
24. Rodriguez BL, Lau N, Burchfield CM, Abbott RD, Sharp DS, Yano K, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care.* 1999;22:1262-5.
25. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001;161:397-404.
26. Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care.* 1979;2:131-41.
27. Tomigaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999;22:920-4.
28. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmeichel H, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow up. *Diabetologia.* 1996;39:1577-83.
29. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000;23:B21-9.
30. 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) final report. *Circulation.* 2002;10:3143-421.
31. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25 Suppl 1:S74-7.
32. Mykkonen L, Huusitso J, Marniemi J, Haffner SM, Bergman R, Laakso M. Hyperinsulinemia predicts multiple atherogenic changes in lipoproteins in elderly subjects. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:518-26.
33. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. *JAMA.* 2002;287:2570-81.
34. Laakso M, Letho S, Penttila I, Pyorala K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation.* 1993;88:1421-30.
35. West KM, Ahuja MM, Bennet PH, Czyzyk A, De Acosta OM, Fuller JH. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care.* 1983;6:361-9.
36. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA.* 1996;276:882-8.
37. Austin MA, Kamagaki A, Hokanson JE. Low-density lipoprotein particle size is a risk factor for coronary heart disease independent of triglyceride and HDL cholesterol: a meta-analysis of three prospective studies in men. *Circulation.* 1999;99:1124-7.
38. Lahdenpera S, Tilly KM, Vourinen MH, Kuusi T, Taskinen MR. Effects of gemfibrozil: on low-density lipoprotein particle size density distribution, and composition in patients with type II diabetes. *Diabetes Care.* 1993;16:584-92.
39. Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl A:A24-30.
40. Chait A, Brazg R, Tribble D, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *An J Med.* 1993;94:350-6.
41. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *BMJ.* 1998;316:823-8.
42. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
43. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1149-58.
44. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2532 patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1151-7.
45. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study(CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685-96.
46. Pyorala K, Pederson TR, Kierkehus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgerisson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care.* 1997;20:614-20.
47. Arampatzis CA, Goedhart D, Serruys PW, Saia F, Lemos PA, de Feyter P. Fluvastatin reduces the impact of diabetes on long-term outcome after coronary intervention – a Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) substudy. *Am Heart J.* 2005;149:190-3.
48. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WI, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: a subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrents Events (CARE) trial. *Circulation.* 1998;98:2513-9.

49. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care.* 1992;15:820-5.
50. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin, cardiovascular disease subgroup analysis from the department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med.* 2002;162:2597-604.
51. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet.* 2001;357:905-10.
52. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366: 1849-61.
53. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28 Suppl 1:S4-33.
54. Hypertension in Diabetes Study Group. HDS 1: Prevalence of hypertension in newly presenting type diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertension.* 1993;11:309-17.
55. Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1988;11:821-7.
56. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; the fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V). *Arch Intern Med.* 1993;153: 154-83.
57. Manson JAE, Colditz GA, Stampfer MJ, 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. *Arch Intern Med.* 1991;151:1141-7.
58. Stamler J, Vacaro O, Neaton JD, Wentworth D. The multiple Risk factors Intervention Trial Research Group: Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Trial. *Diabetes Care.* 1993;16:434-44.
59. Mogensen CE. Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy. *BMJ.* 1998;317:693-4.
60. 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.
61. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijss L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;340:677-84.
62. 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.
63. 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 MICROHOPE sub-study. *Lancet.* 2000;355:253-9.
64. Hanson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niikilas A, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor compared with conventional therapy in cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. The CAPPP Randomized Trial. *Lancet.* 1999;353:611-6.
65. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril vs. Amlodipine Cardiovascular Events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care.* 1998; 21:597-603.
66. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and Hypertension. *N Engl J Med.* 1998;338:645-52.
67. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. The LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study(LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:1004-10.
68. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of Losartan on RENAAL and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;342:861-9.
69. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. For the Ibesartan patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. *N Engl Med.* 2001;345:870-8.
70. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004;351:1952-61.
71. 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;157:1413-8.
72. Miettinen H, Haffner SM, Letho S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M, et al. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke.* 1996;27:2033-9.
73. Papaioannou GI, Seip RL, Grey NJ, Katten D, Taylor A, Inzucchi SE, et al. Brachial artery reactivity in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria (from the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics-brachial artery reactivity study). *Am J Cardiol.* 2004;94:294-9.
74. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Kleine BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2000;160:1093-100.
75. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf, et al. HOPE Study investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non diabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421-6.
76. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation.* 2004;110:921-7.
77. Antithrombotic Trialist's 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.
78. Bahtt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of copidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002;90:625-8.
79. ETDRS investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA.* 1992;268: 1292-300.
80. Final report on the aspirin component of ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med.* 1989;321:129-35.
81. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic pa-

- tients: results of the Primary Prevention Project(PPP) trial. *Diabetes Care.* 2003;26:3264-72.
82. Watala C, Pluta J, Golanski J, Rozalski M, Czyz M, Trojnowski Z, et al. Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J Mol Med.* 2005;83:148-58.
83. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24:278-301.
84. Shai I, Schulze MB, Manson JE, Rexrode KM, Stampfer MJ, Mantzoros C, et al. A prospective study of soluble tumor necrosis factor-alpha receptor II (sTNF-RII) and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1376-82.
85. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-72.
86. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med.* 2004;351:2599-610.
87. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2004;109:837-42.
88. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352:20-8.
89. Garcia J, Guijarro C. Diagnóstico del riesgo cardiovascular asociado a la arteriosclerosis. En: Nuñez-Cortés, editor. *Medicina cardiovascular, artrioclerosis.* Barcelona: Masson; 2005. p. 1497-512.
90. Jimeno J, Brunet M, Franch J. Variabilidad en la estimación del riesgo coronario en la diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria.* 2005;35:30-6.
91. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.* 2000;102:1014-9.
92. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-348.
93. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:837-42.
94. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med.* 2004;164:1438-43.
95. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ.* 2002;324:939-44.
96. Kodama K, Sakagashira S, Hori M. Prognostic significance of diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction after recanalization. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996;30:71-5.
97. Donnan PT, Boyle DI, Broomhall J, Hunter K, MacDonald TM, Newton RW, et al. Prognosis following first acute myocardial infarction in Type 2 diabetes: a comparative population study. *Diabet Med.* 2002;19:448-55.
98. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of RESTenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation.* 2004;109:476-80.
99. Timmer JR, Ottenvanger JP, Thomas K, Hoornje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, et al. Long-term, cause-specific mortality after myocardial infarction in diabetes. *Eur Heart J.* 2004;25:926-31.
100. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V, et al. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care.* 1999;22:1396-400.
101. Truelsen T, Mahonen M, Tolonen H, Asplund K, Bonita R, Vanuzzo D, et al. Trends in stroke and coronary heart disease in the WHO MONICA Project. *Stroke.* 2003;34:1346-52.
102. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, Havlik R, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation.* 2000;102:3137-47.
103. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, Mittelman MA, Goldman PA, Williams LW, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA.* 1997;277:535-42.
104. Rosamond WD, Chambliss LE, Folsom AR, Cooper LS, Cornwell DF, Clegg L, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med.* 1998;339:861-7.
105. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. *The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. Heart.* 1998;80:40-4.
106. Rosamond WD, Folsom AR, Chambliss LE, Wang CH. Coronary heart disease trends in four United States communities. *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study 1987-1996.* *Int J Epidemiol.* 2001;30 Suppl 1:S17-22.
107. McGovern PG, Jacobs DR Jr, Sahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, et al. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation.* 2001;104:19-24.
108. Pajunen P, Paakkonen R, Juolevi A, Hamalainen H, Heskimaki I, Laatikainen T, et al. Trends in fatal and non-fatal coronary heart disease events in Finland during 1991-2001. *Scand Cardiovasc.* 2004;38:340-4.
109. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation.* 2004;109:1101-7.
110. Pelttonen M, Lundberg V, Huhtasaari F, Asplund K. Marked improvement in survival after acute myocardial infarction in middle-aged men but not in women. *The Northern Sweden MONICA study 1985-94.* *J Intern Med.* 2000;247:579-87.
111. Salomaa V, Ketonen M, Koukkunen H, Immonen-Raiha P, Jerkkola T, Karja-Koskenkari P, et al. Trends in coronary events in Finland during 1983-1997. *The FINAMI study.* *Eur Heart J.* 2003;24:311-9.
112. Ferrario MM, Fornari C, Bolognesi L, Gussoni MT, Benedetti M, Segà R, et al. Recent time trends of myocardial infarction rates in northern Italy. Results from the MONICA and CAMUNI registries in Brianza: 1993-1994 versus 1997-1998. *Ital Heart J Suppl.* 2003;4:651-7.
113. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J.* 2006;27:107-13.

114. Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, Salomaa V, Ketonen M, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997. *Am J Epidemiol.* 2005;162:764-73.
115. Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart.* 1999;81:380-6.
116. Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, Boavida J, Ferriss JB, Karamanos B. Prevalence and management of hypertension in Type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med.* 1999;16: 41-9.
117. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med.* 2000;160:459-67.
118. Antikainen RL, Moltchanov VA, Chukwuna C, Kuulasmaa KA, Marques-Vidal PM, Sans S, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension: the WHO MONICA Project. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:13-29.
119. Berg CM, Lissner L, Aires N, Lappas G, Toren K, Wilhelmsen. Trends in blood lipid levels, blood pressure, alcohol and smoking habits from 1985 to 2002: results from INTERGENE and GOT-MONICA. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12:115-25.
120. Evans A, Tolonen H, Hense HW, Ferrario M, Sans S, Kuulasmaa K. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *2001;30:35-40.*
121. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet.* 2000;355:688-700.
122. Gillum RF, Gillum BS, Francis CK. Coronary revascularization and cardiac catheterization in the United States: trends in racial differences. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1557-62.
123. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA.* 1999;281:1291-7.
124. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA.* 2004;292:2495-9.
125. Kamalesh M, Subramanian U, Arina A, Sawada S, Tierney W. Similar decline in post-myocardial infarction mortality among subjects with and without diabetes. *Am J Med Sci.* 2005;329:228-33.
126. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 32-7.
127. Rautio A, Lundberg V, Messner T, Nasic S, Stegmayr B, Eliasson M. Favourable trends in the incidence and outcome of myocardial infarction in nondiabetic, but not in diabetic, subjects: findings from the MONICA myocardial infarction registry in northern Sweden in 1989-2000. *J Intern Med.* 2005;258:369-77.
128. Gudbjorndottir S, Cederholm J, Nilsson PM, Eliasson B. The National Diabetes Register in Sweden: an implementation of the St. Vincent Declaration for Quality Improvement in Diabetes Care. *Diabetes Care.* 2003;26:1270-6.
129. Eliasson B, Cederholm J, Nilsson P, Gudbjorndottir S. The gap between guidelines and reality: Type 2 diabetes in a National Diabetes Register 1996-2003. *Diabet Med.* 2005;22: 1420-6.
130. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care.* 2004;27: 17-20.
131. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.