

**Seminarios de diabetes**

# Ataque isquémico transitorio y riesgo de trombosis cerebral en pacientes con diabetes: prevención y tratamiento

## *Transient ischemic attack and risk of stroke in patients with diabetes: prevention and treatment*

M. Blanco, M. Rodríguez-Yáñez, J. Castillo

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela (A Coruña)

### Resumen

La patología vascular cerebral isquémica (ataque isquémico transitorio e infarto cerebral) y la diabetes mellitus son entidades muy prevalentes en nuestra sociedad. Ambas están estrechamente relacionadas entre sí, siendo esta última a la vez factor de riesgo y de pronóstico en el ictus. La prevención del ictus en los pacientes con diabetes va a exigir un abordaje multidisciplinar, con actuaciones encaminadas al control metabólico, la reducción de la presión arterial y la disminución de los niveles de colesterol LDL. La utilización de algunos fármacos antidiabéticos (tiazolidinedionas y sulfonilureas) va a tener cierta importancia en la isquemia cerebral aguda. Sin embargo, el fármaco de primera elección será metformina.

**Palabras clave:** ataque isquémico transitorio, ictus isquémico, diabetes mellitus, tiazolidinedionas, sulfonilureas, metformina, prevención vascular.

### Abstract

Ischemic cerebrovascular disease (transient ischemic attack and stroke) and diabetes mellitus are highly prevalent entities in our society. They are closely interlinked, being diabetes at same time a risk and prognostic factor for stroke. The prevention of stroke in patients with diabetes require a multidisciplinary approach, with interventions aimed at reducing metabolic stress, high blood pressure control and diminishing levels of LDL-cholesterol. The use of certain antidiabetic drugs (thiazolidinediones and sulphonylureas) may be relevant in acute cerebral ischemia. However the drug of first choice will be metformin.

**Keywords:** transient ischemic attack, stroke, diabetes mellitus, thiazolidinediones, sulphonylureas, metformin, stroke prevention.

### Introducción

El ataque isquémico transitorio (AIT) es un episodio breve de pérdida de una función cerebral o retiniana originado por la isquemia de un territorio vascular, que revierte sin dejar lesión y tiene una duración inferior a una hora. El AIT precede al infarto aterotrombótico en el 25-30% de los casos, al infarto cardioembólico en el 11-30% y al infarto lacunar en el 11-14%. Además, el riesgo más alto de ictus en un paciente con AIT ocurre en la primera semana<sup>1</sup>. Resulta muy difícil establecer con precisión la incidencia de los AIT ya que, por su carácter transitorio y la ausencia de lesión, una gran parte de los pacientes que lo padecen no consultan con su médico, y la exactitud diagnóstica en aquellos que lo hacen está

por debajo del 30% cuando son atendidos por médicos no especialistas. Sin embargo, hoy en día un AIT es considerado, a efectos de prevención secundaria y tratamiento, como si de un ictus isquémico se tratara, y en la mayoría de las guías<sup>2</sup> se recomienda un manejo idéntico al del ictus isquémico establecido.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que la diabetes mellitus (DM) es uno de los principales factores de riesgo vascular de los llamados modificables o potencialmente modificables<sup>3</sup>. Estudios de cohortes y de casos y controles demuestran que el riesgo de infarto cerebral aumenta entre dos y seis veces con respecto a los pacientes no diabéticos, y se ha estimado que el riesgo de ictus atribuido a la DM es del 18% en hombres y el 22% en mujeres<sup>4</sup>. Sin embargo, son más escasos en la bibliografía los trabajos que consideran la DM como factor de riesgo en la recurrencia de ictus<sup>5</sup>. Aproximadamente un tercio de los pacientes con ictus tiene antecedentes de DM<sup>6</sup>, pero durante la fase aguda del ictus hasta en el 60-80% de los pacientes se encontrarán cifras elevadas de glucosa que se mantienen al alta e incluso perduran a los 3 meses<sup>7</sup>. Globalmente, los pacientes con DM presentan una mayor carga de factores de riesgo vascular, asociando en la mayoría de los casos hipertensión arterial, hiperlipemia, enfermedad coronaria y/o ateromatosis carotídea, todos ellos también factores de riesgo independientes para el desarrollo de un infarto cerebral<sup>8</sup>.

*Fecha de recepción: 13 de septiembre de 2010*  
*Fecha de aceptación: 5 de octubre de 2010*

### Correspondencia:

M. Blanco González. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Travesía da Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. Correo electrónico: miguel.blanco.gonzalez2@sergas.es

### Lista de acrónimos citados en el texto:

15d-PGJ2: 15-deoxy-delta-prostaglandina J2; AIT: ataque isquémico transitorio; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IMT: grosor íntima-media carotídeo; ITB: índice tobillo-brazo; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; PPAR-γ: receptor activador de la proliferación de peroxisomas gamma; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RM: resonancia magnética; RRR: reducción del riesgo relativo; TC: tomografía computarizada.

## Prevención del ictus en pacientes con diabetes mellitus

El hecho de padecer diabetes multiplica por seis el riesgo de presentar un ictus o un AIT comparado con la población no diabética. Además, sabemos que hasta el 80% de los pacientes diabéticos con ictus sufrirán complicaciones y/o muerte debido a enfermedades macrovasculares como la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular o la vasculopatía periférica<sup>9</sup>. Por tanto, las medidas preventivas no sólo se orientarán a prevenir el ictus, sino también otras complicaciones microvasculares y macrovasculares.

### Vida saludable

El primer aspecto sobre el que debemos incidir es la adquisición de hábitos de vida saludables, con dietas apropiadas y realización de ejercicio físico de forma regular<sup>10</sup>. En un estudio reciente se observó que los hombres y mujeres con actividad física moderada tuvieron un riesgo de ictus un 20% más bajo que aquellos que no realizaban ejercicio, y en los que realizaban una actividad física intensa la disminución era mayor, del 27%<sup>11</sup>. Dicha reducción de riesgo ha sido atribuida a que el ejercicio reduce las cifras de presión arterial (PA) y el peso<sup>12</sup>, mejora la vasodilatación<sup>13</sup> y también la tolerancia a la glucosa<sup>14</sup>. A través de la modificación del estilo de vida, el ejercicio puede minimizar la necesidad de intervenciones farmacológicas o puede mejorar determinados objetivos del tratamiento.

### Control de factores de riesgo vascular

#### Hipertensión

Un control estricto de la PA en los pacientes con diabetes determina una reducción del riesgo relativo de ictus de hasta un 44%<sup>15</sup>. Aunque el grado de reducción de la PA es el factor más importante, en algunos trabajos se ha visto que la elección de un determinado fármaco ha demostrado mayor beneficio. La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), además de disminuir el riesgo de ictus, presenta beneficios adicionales, como la reducción de la progresión de la nefropatía diabética y de la albuminuria<sup>16</sup>. Por ello, las guías actuales de prevención de complicaciones vasculares en pacientes con diabetes recomiendan que todos los pacientes con DM e hipertensión arterial deben ser tratados con un IECA o un ARA II y, si es necesario, se asociarán a otros fármacos hipotensores con el objetivo de alcanzar una PA menor de 130/80 mmHg<sup>2,9</sup>.

#### Dislipemia

En el Heart Protection Study (HPS), en el que se administró simvastatina en dosis de 40 mg/día frente a placebo a una población de pacientes con alto riesgo vascular (incluyendo diabéticos), se observó un claro beneficio (reducción del riesgo relativo [RRR] del 25%) en la incidencia de ictus, además de una reducción del 24% en los episodios vasculares (episodios coronarios agudos, ictus o cirugía de revascularización) y del 17% en la reducción de muerte vascular<sup>17</sup>. El CARDS (Collaborative Atorvastatin

Diabetes Study) también mostró el beneficio del tratamiento con atorvastatina 10 mg en pacientes con DM tipo 2, con una RRR del 37% para episodios vasculares y del 48% para ictus<sup>18</sup>. Otros ensayos clínicos con estatinas que han incluido un número menor de pacientes con DM han encontrado reducciones similares, tanto en los episodios cardiovasculares como en los cerebrovasculares<sup>19,20</sup>. Actualmente, el National Cholesterol Education Program ATP III<sup>21</sup> y su actualización<sup>22</sup> recomiendan instaurar tratamiento si el colesterol LDL es  $\geq 100$  mg/dL en pacientes con DM.

### Tratamiento antidiabético

Está demostrado que el control estricto de la glucemia reduce de forma significativa las complicaciones microvasculares como la retinopatía, la nefropatía o la neuropatía diabéticas<sup>19</sup>. Sin embargo, no está del todo claro si este control de la hiperglucemia podría reducir también las complicaciones macrovasculares<sup>9</sup>. Los datos acerca de la eficacia del control de la glucemia en las complicaciones macrovasculares (incluyendo el ictus) son limitados. Aunque en un primer momento los ensayos clínicos aleatorizados sobre el control intensivo de la glucemia en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 no demostraron una reducción significativa en el riesgo, el seguimiento de la corte a largo plazo ha mostrado un beneficio de la terapia intensiva sobre la reducción de los episodios cardiovasculares<sup>23</sup>. El análisis de datos de los ensayos aleatorizados a largo plazo sugiere una reducción en los episodios vasculares, sobre todo en aquellos pacientes con una menor acumulación de factores de riesgo vascular o menos enfermedad ateromatosa en el momento de ser incluidos<sup>24</sup>. A continuación, repasaremos los estudios que analizan la prevención del ictus en pacientes tratados con fármacos antidiabéticos.

### Insulina

Nathan et al.<sup>25</sup> realizaron un ensayo clínico en 1.441 pacientes con DM tipo 1 en el que se evaluaban los efectos de un tratamiento intensivo con insulina (tres o más dosis de insulina y objetivos glucémicos estrictos: glucemias preprandiales entre 70 y 120 mg/dL y posprandiales <180 mg/dL) comparado con la terapia convencional (una o dos dosis de insulina con el fin de evitar síntomas de hiperglucemia o hipoglucemia). Los resultados demostraron que el tratamiento intensivo producía una reducción de hasta un 42% (IC del 95%: 9-63) en el riesgo acumulado de presentar un primer episodio vascular<sup>6</sup> (infarto de miocardio, ictus, muerte por causa vascular, infarto de miocardio subclínico, angina, revascularización mediante angioplastia o *bypass* aorto-coronario), y una disminución del 57% en el riesgo de sufrir un infarto de miocardio, un ictus o muerte por causa vascular<sup>26</sup>. En pacientes con DM tipo 2, se realizó un ensayo clínico con 110 japoneses no obesos, en el que se comparó un tratamiento intensivo con insulina frente a la terapia convencional, y se observó, en los pacientes tratados de forma intensiva, una reducción no significativa del riesgo de presentar un episodio vascular (RRR del 46%)<sup>27</sup>. Actualmente se sugiere que un control glucémico próximo a los valores de normalidad ( $HbA_{1c} < 6\%$ ) puede tener un efecto positivo en la reducción de los episodios vasculares; sin

embargo, se necesitan nuevos estudios y una mejor evidencia para poder extraer conclusiones más firmes sobre el papel de la insulina en la prevención del ictus.

### Sulfonilureas

Son un grupo de fármacos que inhiben los canales de  $K^+$  de las células  $\beta$ -pancreáticas (receptores SUR1). En estudios experimentales se ha detectado la presencia de receptores SUR1 en canales de calcio astrocitarios, que en condiciones de isquemia contribuyen a la formación del edema citotóxico que origina la muerte celular. Cuando estos canales son bloqueados por glibenclamida en modelos experimentales se consigue un menor volumen del infarto y un menor edema<sup>28</sup>. En un análisis retrospectivo de 61 pacientes con DM tipo 2 que presentaron un ictus y que se encontraban en tratamiento previo con sulfonilureas, se observó una mejor evolución clínica (medida en la NIHSS) y un mejor pronóstico (independencia a los 3 meses) en comparación con los pacientes que no tomaban sulfonilureas<sup>29</sup>. Sin embargo, existen muchos datos en la bibliografía que no recomiendan el uso de sulfonilureas como fármaco de primera elección en la prevención de episodios cardiovasculares.

### Metformina

En un estudio clásico en pacientes obesos con DM tipo 2 en el que se comparaban cuatro grupos (control glucémico estricto con metformina, sulfonilureas o insulina frente a tratamiento convencional), se vio que los pacientes tratados con metformina tenían una menor tasa de episodios cerebrovasculares<sup>30</sup>, por lo que desde entonces se sugirió el uso de metformina como fármaco de primera línea en los pacientes con DM y obesidad. Posteriores análisis del UKPDS han seguido demostrando estos resultados a largo plazo<sup>23</sup>. Hasta el momento, metformina ha demostrado ser el mejor fármaco antidiabético en prevención cardiovascular.

### Tiazolidinedionas

Este grupo de fármacos, en el que ya sólo se incluye pioglitazona, son agonistas del receptor activador de la proliferación de peroxisomas gamma (PPAR- $\gamma$ ). El receptor PPAR- $\gamma$  es un receptor nuclear que actúa como regulador de la transcripción de numerosos genes, como los encargados de la regulación del metabolismo lipoproteico o la homeostasis de la glucemia (efecto hipoglucemiante), y un gran número de ellos presentan actividad antiinflamatoria endógena<sup>31</sup>. Por ello, este grupo de fármacos abarca un espectro amplio de funciones, entre las que se incluyen la regulación de la glucemia mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina circulante en músculos y adipocitos, la disminución de los niveles de triglicéridos, el aumento de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) circulantes, la disminución de la proliferación y reactividad de las fibras musculares lisas, el aumento de los niveles de óxido nítrico, la reducción en la migración de monocitos hacia las lesiones ateroscleróticas y el aumento de la fibrinólisis endógena.

En un estudio observacional se vio que aquellos pacientes con niveles elevados de un activador endógeno de los PPAR- $\gamma$  (la

15d-PGJ2) durante la fase aguda del ictus tenían un mejor pronóstico clínico y funcional, así como un menor volumen del infarto, proponiéndose en el mismo trabajo un beneficio de estos agonistas durante la fase aguda del ictus<sup>32</sup>. Recientemente se ha comparado, en pacientes con DM tipo 2, el efecto de pioglitazona con glimepirida administradas durante 72 semanas sobre el grosor íntima-media carotídeo (IMT), observándose en los pacientes tratados con agonistas PPAR- $\gamma$  una disminución del IMT de hasta  $-0,001$  mm (IC del 95%:  $[-0,024]$ - $[-0,002]$ )<sup>33</sup>. En un subanálisis del ensayo clínico PROactive (estudio de prevención secundaria de episodios vasculares en pacientes con DM tipo 2 y antecedentes de afectación macrovascular), en el que se evaluaba la eficacia de pioglitazona como tratamiento añadido a la terapia convencional en la reducción de episodios vasculares, se observó que aquellos pacientes con antecedentes de ictus que tomaban pioglitazona tenían menor incidencia de nuevos ictus<sup>34</sup>. Sin embargo, otros ensayos clínicos con otras tiazolidinedionas no han demostrado beneficio en la prevención de nuevos episodios vasculares. Desgraciadamente, la utilidad de este grupo de fármacos se ha visto ensombrecida por sus efectos adversos (insuficiencia cardíaca), hasta el punto de que no se recomienda su utilización<sup>35</sup>.

### Tratamiento antiagregante

En pacientes con DM con alto riesgo vascular (edad mayor de 40 años o factores de riesgo adicionales como historia familiar de enfermedades vasculares, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia o albuminuria) se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico en dosis que oscilan entre 75 y 162 mg al día en la prevención primaria de complicaciones vasculares<sup>9</sup>. En todos los pacientes que hayan sufrido un ictus no cardioembólico, independientemente de que sean o no diabéticos, se recomienda el uso de antiagregación plaquetaria<sup>2</sup>.

### Marcadores pronósticos mediante técnicas de imagen

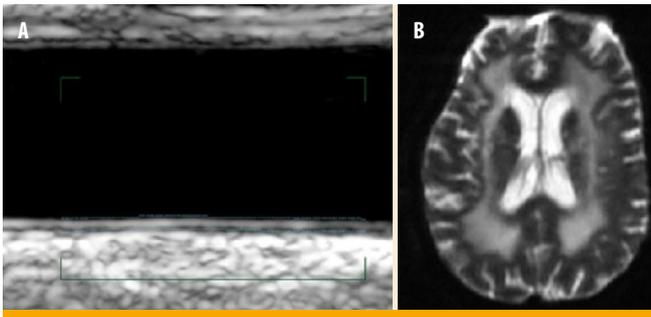
En los pacientes con diabetes, en ocasiones será útil recurrir a técnicas de imagen para seleccionar a aquellos de alto riesgo. En prevención primaria la técnica de elección son los ultrasonidos. Debido a su reproducibilidad y seguridad, permiten que sean aplicados a grandes grupos de población y ayudan en la estratificación y seguimiento. Tras un ictus o un AIT las técnicas de neuroimagen permiten valorar el grado de afectación vascular y, consecuentemente, el riesgo de recurrencia; de ahí su utilidad en prevención secundaria (figura 1).

### Ultrasonidos

Las tres técnicas más utilizadas para la estratificación del riesgo vascular en pacientes con diabetes son la medición del índice tobillo-brazo, la cuantificación del índice íntima-media y la estimación de la vasodilatación dependiente del endotelio.

### Índice tobillo-brazo

Para su realización, sólo es necesario disponer de un aparato Doppler de 8 MHz y un esfigmomanómetro que permita medir la



**Figura 1.** Marcadores pronósticos de imagen. A: medición del índice íntima-media en la pared libre de la carótida común derecha. B: leucoaraiosis de grado III en una resonancia magnética potenciada en T2

presión arterial sistólica (PAS) a nivel de la arteria braquial y la arteria pedia o tibial posterior. Posteriormente, mediante un sencillo cálculo (PAS tobillo/PAS brazo), podemos evaluar el grado de obliteración de las arterias femorales o poplíteas. Consideremos un índice tobillo-brazo (ITB) entre 0,7 y 0,89 como marcador de enfermedad arterial periférica leve-moderada (pacientes asintomáticos o claudicación intermitente a largas distancias) y un ITB menor de 0,7 como enfermedad arterial periférica moderada-grave (claudicación intermitente a menos de 100 metros o dolor en reposo). Numerosos estudios han demostrado que la presencia de un ITB menor de 0,9 en un paciente diabético es un marcador de mortalidad, ateromatosis carotídea preclínica, riesgo de coronariopatía o ictus. La Asociación Americana de Diabetes recomienda su realización a todo paciente diabético mayor de 50 años, y a menores de 50 que presenten más factores de riesgo vascular o más de 10 años de evolución de la enfermedad<sup>36</sup>.

### Índice íntima-media

Para su realización, es necesario disponer de un eco-Doppler con sonda lineal de entre 5 y 10 mHz que nos permita realizar una imagen en modo B del tercio distal de la carótida común. A este nivel podremos medir el espesor entre las capas íntima y media de la arteria. El IMT guarda una relación muy estrecha con la presencia de factores de riesgo vascular, en especial con la hipertensión. A mayor IMT mayor presencia de factores de riesgo vascular. En el Cardiovascular Health Study, en el que se incluyeron 5.201 pacientes mayores de 65 años con una proporción de sujetos diabéticos del 13%, se observó que los pacientes con mayor IMT tenían un riesgo de ictus o infarto de miocardio del 36,5% (7 años), frente a un 9,2% en el grupo con IMT menor<sup>37</sup>.

### Disfunción endotelial

Esta técnica es más compleja y requiere cierta experiencia por parte del explorador. Consiste en calcular el grado de vasodilatación de la arteria braquial inducido por una isquemia de 4 minutos<sup>38</sup>. Aunque su realización no está tan difundida y estandarizada como las dos técnicas anteriores, existen varios estudios que han demostrado que una vasodilatación dependiente de endotelio menor del 4,5% es un buen factor pronóstico de muerte vascular, ictus o IAM.

### Consideraciones prácticas

- El riesgo de infarto cerebral en los pacientes con diabetes aumenta entre dos y seis veces con respecto a los pacientes no diabéticos.
- La diabetes, además de factor de riesgo, es un factor pronóstico en el ictus. Los pacientes presentarán una mayor carga de factores de riesgo vascular, asociando en la mayoría de los casos hipertensión arterial, hiperlipemia, enfermedad coronaria y/o ateromatosis carotídea.
- El control estricto de la presión arterial en los pacientes con diabetes determina una reducción del riesgo relativo de ictus de hasta un 44%, y el tratamiento de la hiperlipemia de hasta un 25%.

### Neuroimagen

La realización de una técnica de neuroimagen (TC o RM) es obligatoria en el diagnóstico de la enfermedad vascular cerebral (ictus o AIT). Una observación detallada de la prueba permitirá encontrar marcadores pronóstico que serán de gran utilidad a la hora de establecer el tratamiento de prevención en nuestro paciente.

**Infartos silentes.** Los infartos silentes, como su propio nombre indica, son lesiones isquémicas que no han tenido repercusión clínica. Generalmente son de tamaño pequeño y suelen localizarse en la sustancia blanca semioval o en la zona de los ganglios basales. Su presencia se asocia a los factores de riesgo vascular, en especial la hipertensión, y se han utilizado como marcadores pronóstico para el desarrollo de demencia vascular (riesgo a 5 años en mayores de 60 años del 52-82%) o incidencia de nuevos ictus (riesgo anual del 10%).

**Leucoaraiosis.** Es una palabra procedente del griego (*leuko*, blanco, y *araios*, rarefacción), acuñada por el neurólogo canadiense Vladimir Hachinski en 1987, que se utiliza para describir la pérdida difusa de densidad en la sustancia blanca y las áreas periventriculares. Aunque la causa de esta desmielinización no ha sido aclarada del todo, está directamente relacionada con factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, edad) y su presencia es un potente factor pronóstico de riesgo de demencia y recurrencia vascular (2,8%/año)<sup>39</sup>.

### Conclusiones

Tanto la enfermedad cerebrovascular (AIT o infarto cerebral) como la diabetes mellitus son entidades muy prevalentes en nuestra sociedad y están estrechamente relacionadas entre sí, siendo esta última a la vez factor de riesgo y de pronóstico en el ictus. La prevención del ictus en los pacientes con DM exige una estrategia global, con actuaciones no sólo encaminadas al control metabólico con normalización de la glucemia, sino también a la reducción de la presión arterial y los niveles de colesterol LDL. La importancia del control glucémico está claramente establecida en

la prevención microvascular, y cada vez existe más evidencia de su importancia en la prevención de episodios macrovasculares. A pesar de que la utilización de tiazolidinedionas y de sulfonilureas podría tener un efecto protector en la isquemia cerebral aguda, sus efectos adversos hacen que no sean los fármacos más recomendados en la actualidad. Por el momento, es metformina el fármaco que ha demostrado ser de primera elección en el control glucémico en pacientes con diabetes. ■

## Declaración de potenciales conflictos de intereses

No existen conflictos de intereses por parte de los autores.

## Bibliografía

- Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology*. 2005;64:817-20.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:577-617.
- Lukovits TG, Mazzone TM, Gorelick TM. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology*. 1999;18:1-14.
- Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia*. 1995;38:1061-8.
- Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*. 2003;34:1457-63.
- Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994;25:1977-84.
- Vancheri F, Curcio M, Burgio A, Salvaggio S, Gruttadauria G, Lunetta MC, et al. Impaired glucose metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus. *QJM*. 2005;98:871-8.
- 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.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115:114-26.
- Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107:3109-16.
- Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34:2475-81.
- Kokkinos PF, Narayan P, Collier JA, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D, et al. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med*. 1995;333:1462-7.
- Andres M, Gertz K, Lindauer U, Katchanov J, Schultze J, Schrock H, et al. Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Ann Neurol*. 2003;54:582-90.
- Dylewicz P, Przywarska I, Szczesniak L, Rychlewski T, Bienkowska S, Dlugiewicz I, et al. The influence of short-term endurance training on the insulin blood level, binding, and degradation of 125I-insulin by erythrocyte receptors in patients after myocardial infarction. *J Cardiopulm Rehabil*. 1999;19:98-105.
- UKPDS 38. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703-13.
- Gerstein HC. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18 Suppl 3:S82-5.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
- 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.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
- Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *The Care Investigators. Circulation*. 1998;98:2513-9.
- Adult Treatment Panel III. 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;106:3143-421.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HBJ, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
- Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care*. 2010;33:S11-61.
- Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;328:1676-85.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:103-17.
- Zhu HL, Luo WQ, Wang H. Iptakalim protects against hypoxic brain injury through multiple pathways associated with ATP-sensitive potassium channels. *Neuroscience*. 2008;157:884-94.
- Simard JM, Chen M, Tarasov KV, Bhatta S, Ivanova S, Melnitchenko L, et al. Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. *Nat Med*. 2006;12:433-40.
- UKPDS 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854-65.
- Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*. 1998;391:82-6.
- Blanco M, Moro MA, Dávalos A, Leira R, Castellanos M, Serena J, et al. Increased plasma levels of 15-deoxydelta prostaglandin J2 are associated with good outcome in acute atherothrombotic ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:1189-94.
- Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RBS, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2572-81.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*. 2007;38:865-73.
- Freemantle N. Commentary: What can we learn from the continuing regulatory focus on the thiazolidinediones? *BMJ*. 2010;341:c4812.
- American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3333-41.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SKJ. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257-65.
- Kuller LH, Longstreth WTJ, Arnold AM, Bernick C, Bryan RN, Beauchamp NJJ. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke*. 2004;35:1821-5.