DIABETES Y ENFERMEDAD CORONARIA

DIABETES AND CORONARY DISEASE

DR. FERNANDO FLORENZANO U. (1) DR. CARLOS ZAVALA U. (2),

1. Departamento de Cardiología. Clínica Las Condes. Departamento de Medicina Oriente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
2. Departamento de Medicina Interna. Unidad de Diabetes. Clínica Las Condes.
fflorenz@med.uchile.cl

RESUMEN

La enfermedad coronaria (EC) constituye la primera causa de morbimortalidad en el paciente diabético. La diabetes es considerada un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) mayor y equivalente a cualquier localización de enfermedad ateroesclerótica. El control intensivo de la glicemia no ha cambiado el curso de la enfermedad cardiovascular como ha ocurrido con las complicaciones microvasculares y neuropáticas. El reconocimiento y manejo multifactorial de todos los FRCV en la diabetes alcanza un gran rendimiento en prevención primaria y secundaria. La EC sigue en estos pacientes un curso clínico particular, diferente al de los no diabéticos, más grave y prematura en hombres y mujeres, por lo tanto el clínico debe tener un elevado índice de sospecha para establecer el diagnóstico precoz y el criterio suficiente para solicitar aquellos exámenes que le permitan estratificar el riesgo vascular. El tratamiento médico debe estar abocado al mejor control de todos los FRCV, evitando la hipoglicemia y la prevención de eventos vasculares, y manejo de la isquemia. Con EC establecida se recurrirá a la revascularización sobre todo en aquellos pacientes en los cuales los síntomas isquémicos no son tolerables a pesar del tratamiento médico; con enfermedad de tronco izquierdo; aquellos con enfermedad de tres vasos, con disfunción sistólica; o con enfermedad de dos vasos, en los cuales existe compromiso proximal de la descendente anterior, con disfunción sistólica. Existiría un cierto consenso, que en la enfermedad de múltiples vasos, la revascularización quirúrgica tendría un mejor rendimiento que la angioplastía con stent. En globo, los pacientes diabéticos sometidos a intervención percutánea tienen una evolución posterior con más eventos que los no diabéticos, en parte debido a una tasa más alta de reestenosis.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, enfermedad coronaria, factores de riesgo cardiovascular .

SUMMARY

Coronary artery disease disease is the main cause of morbidity and mortality in diabetics. Diabetes is considered a major cardiovascular risk factor; its presence is equivalent to any localization of atherosclerosis. Intensive control of glucose blood levels has not changed the evolution of cardiovascular disease, in the same way it has impacted microvascular and neuropathic diabetic complications. The recognition and the management of all cardiovascular risk factors in diabetes allows significant reduction of vascular events in the follow-up, in primary and secondary prevention. Coronary artery disease has a particular course in diabetes, different than non diabetes patients: an earlier presentation, a more reserved prognosis. This mandates from de clinician a high level of awareness for establishing an accurate diagnosis and risk stratification. Once coronary artery is established, the goals of medical treatment are: complete control of risk factors present, avoid hypoglycemia, prevention of events, ischemia treatment. Revascularization is indicated when symptoms persist in spite of optimal medical treatment, left main stem disease, three vessel disease with left ventricular dysfunction, two vessel disease with proximal left arterial descending artery compromise with left ventricular dysfunction. There is a certain consensus that patients with three vessel disease or main left stem disease should be offered with surgical revascularization instead of stents. As a whole, diabetic patients have more events than non diabetics in the follow-up after angioplasty and stents, mainly due to restenosis.

Key words: Diabetes mellitus, coronary disease, cardiovascular risk factor.

Artículo recibido: 22-07-09
Artículo aprobado para publicación: 03-08-09

INTRODUCCIÓN

El compromiso cardíaco es frecuente y grave en la diabetes. Es producido principalmente por la EC, aunque la miocardiopatía diabética y la neuropatía cardiaca deben considerarse al analizar cualquier manifestación cardiovascular en estos pacientes. En esta revisión nos referiremos a la EC en el paciente diabético por constituir la primera causa de morbimortalidad y que aun no resuelta. El control intensivo de la glicemia no ha cambiado su curso como ocurre con las complicaciones microvasculares y neuropáticas. El tema sigue ocupando la mayor atracción de la investigación clínica en nuestros días. Los factores de riesgo cardiovascular cobran un rol muy importante en la diabetes en términos de su identificación y manejo, por el gran rendimiento que ha logrado su control en prevención primaria y secundaria. La EC en diabetes sigue un curso clínico particular, diferente al de los no diabéticos y el clínico debe tener un elevado índice de sospecha para establecer el diagnóstico precoz y el criterio para solicitar exámenes que con el menor riesgo establezcan el diagnóstico preciso y en forma oportuna, para decidir con el mejor juicio el tratamiento más apropiado para el caso que se analiza. Hay controversia frente algunas intervenciones y esperamos a la luz de las evidencias actuales orientar en la mejor forma posible la visión diagnóstica y terapéutica. Abordaremos los aspectos epidemiológicos, patogénicos, presentación clínica, estudio no invasivo e invasivo, de la EC como la importancia, el reconocimiento y manejo de los factores de RCV y finalmente daremos las recomendaciones terapéuticas sustentadas en la evidencia clínica actual.

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo mayor e independiente de enfermedad cardiovascular (1, 2). La enfermedad coronaria (EC) es tres veces más frecuente en población diabética, comparativamente con la población no diabética. La mortalidad cardiovascular en la población diabética es tan alta como la de los no diabéticos que han tenido un infarto del miocardio (IM), razón por lo cual la DM se considera hoy como equivalente coronario (3). Aproximadamente tres cuartos de las personas diabéticas fallecen por EC y una proporción mayor sufre sus complicaciones. El pronóstico de un evento coronario en el corto y largo plazo es más grave en presencia de DM (4, 5). En los últimos 35 años la mortalidad por EC ha disminuido en la población general; fenómeno que no ha ocurrido en la población diabética (6).

MECANISMOS DE LA ATEROESCLEROSIS (ATE) Y CONSECUENCIAS

La ateroesclerosis es la causa subyacente de la gran mayoría de los casos de EC y es considerada una enfermedad inflamatoria crónica. La teoría más aceptada es la hipótesis oxidativa, mediada por acumulación de partículas de colesterol LDL que se oxidan y quedan retenidas en la túnica íntima, iniciado un proceso inflamatorio e inmune. Varios caminos conducen en la diabetes a la formación de la placa ateroesclerótica. Los mecanismos más destacados derivan de la hiperglicemia aguda y crónica, la resistencia a la insulina, el aumento de ácidos grasos libres con flujo hacia las vísceras y la dislipidemia mixta, de perfil aterogénico (hipertrigliceridemia, HDL disminuido y aumento de la proporción de LDLs pequeñas y densas, fácilmente oxidables). La hiperglicemia y las modificaciones lipídicas son responsables de la gluco y lipotoxicidad que implica: oxidación de la matriz extracelular, formación de productos terminales de glicosilación avanzada, disfunción endotelial, consecuencia de una menor producción o aumento de la inactivación del óxido nítrico. La hipertrigliceridemia postprandial, aun en presencia de triglicéridos normales en ayunas es un factor de riesgo independiente para ateroesclerosis (7). La obesidad aumenta el grado de resistencia a la insulina, además el mal control metabólico y la presencia de nefropatía e hipertensión arterial influyen en las múltiples etapas del proceso aterogénico y trombogénico, facilitado por el estado procoagulante secundario al desequilibrio de los sistemas de coagulación y fibrinolisis. Por otra parte la carga genética contribuye en forma importante en el proceso. La hiperglicemia crónica condiciona glucotoxicidad cardiaca por aumento intracelular de la glucosa -6-fosfato (G-6-P) mediante la vía de las pentosas, situación que cambia la actividad de los factores de transcripción nuclear regulada por glucosa afectando el metabolismo energético y la mecánica del corazón.

La naturaleza grave de la ateroesclerosis coronaria en la diabetes se debe a su grado de extensión, que dificulta cualquier procedimiento de revascularización sea de cardiología intervencional o quirúrgico. El tipo de lesión descrito se ha documentado mediante estudios de autopsia, angiográficos y angioscópicos. La placas se ulceran, erosionan y trombosan más que en la población no diabética, porque los ateromas son más ricos en lípidos y están infiltrados de macrófagos, haciendo a la placa más vulnerable para presentar un accidente. La presencia de calcio en las arterias coronarias observada en estudios de anatomía patológica guarda relación directa con la extensión de la placa de ateroma.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Hoy se acepta que el fenómeno inicial de la ateroesclerosis es una disfunción endotelial. Hay una serie de condiciones que son capaces de producir disfunción endotelial: áreas de mayor estrés hemodinámico, alteraciones metabólicas de la glucosa y los lípidos, hipertensión, tabaquismo y algunas infecciones. La disfunción endotelial se ha observado en casi todos los estudios de sujetos con DM 2. Esta asociación es independiente de los otros factores de riesgo que provocan disfunción del endotelio. En la DM 1, la asociación se ha comprobado en aproximadamente la mitad de los estudios. No existen aún ensayos prospectivos terminados que comprueben que medir clínicamente en diabéticos la disfunción endotelial (por ejemplo, observando no invasivamente la respuesta hiperhémica braquial), sea predictivo de eventos cardiovasculares y que pueda ser utilizado como índice de control de la terapia (8).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Los síndromes coronarios en diabetes tienen una expresión clínica diferente y son más graves que en la población no diabética. La precocidad

de la instalación, la progresión acelerada, la extensión mayor de las lesiones y otras comorbilidades hacen las complicaciones más frecuentes, más graves y difícil el tratamiento, ensombreciendo el pronóstico.

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Infarto de Miocardio (IM)

El IM junto a la angina inestable, constituyen el grueso de los síndromes coronarios agudos. El IM da cuenta de la mayor mortalidad en diabetes, mortalidad que es mayor en la fase aguda, dentro y fuera del hospital, constituyendo un elemento pronóstico clave. El diagnóstico puede pasar inadvertido en un primer momento porque el 25% de los de infartos en diabetes son silenciosos, retardando el inicio del tratamiento, por la mayor frecuencia de infartos indoloros atribuido a neuropatía autonómica del corazón. Además los síntomas atípicos como confusión, fatiga, disnea, náusea y vómito observados entre el 30 y 40% de los casos dificultan el diagnóstico oportuno. También el infarto cardíaco agudo silente puede generar un episodio de cetoacidosis diabética o insuficiencia cardiaca aguda o constituir un hallazgo en un ECG de reposo. La magnitud de la hiperglicemia observada al ingreso en el IM es un indicador pronóstico (9).

SÍNDROMES CORONARIOS CRÓNICOS

Angina Crónica

Los síntomas anginosos pueden estar enmascarados en la diabetes por la neuropatía autonómica: sólo el 70% de los diabéticos con isquemia inducible manifiesta una angina clásica. En personas que no son diabéticas el cuadro clínico descrito ocurre en más del 95% de quienes tienen angina inducible (10).

Isquemia Silente

Aproximadamente un tercio de los diabéticos la presenta. La dificultad para percibir el dolor de la angina en DM ocurriría por denervación autonómica (11). La alteración queda de manifiesto al realizar técnicas cardiológicas no invasivas que inducen isquemia. Los episodios de isquemia silente pueden ser desencadenados por condiciones mínimas de ejercicio físico o tensiones emocionales.

DIAGNÓSTICO

El adulto con diabetes tipo 2 en cualquier momento de su evolución puede presentar una EC y el diabético tipo 1 lo hace generalmente con más de 20 años de evolución. Considerando la mayor prevalencia de la EC en la DM 2, morbimortalidad elevada y cuadros clínicos atípicos, podría ser riesgoso esperar la aparición de síntomas clásicos para iniciar la pesquisa. Sin embargo no contamos con evidencia que realizando estudios no invasivos de isquemia en toda la población diabética mejoren las expectativas y la calidad de vida. Por lo tanto parecería conveniente iniciar la pesquisa de EC en los individuos diabéticos mayores de 40 años, sobre todo o si hay factores de riesgo clásico asociados.

MÉTODOS DE ESTUDIO:

ECG de reposo: No existen buenos estudios prospectivos con ECG de reposo en diabéticos, pero en general, se acepta que la presencia de ondas Q o de alteraciones francas de ST - T, aun en ausencia de síntomas previos, debería obligar a una investigación de posible EC en los diabéticos (12).

ECG de esfuerzo: La prueba de esfuerzo es útil en pacientes de alto riesgo de EC para establecer el pronóstico e identificar quienes se beneficiarían con mayores estudios para ir a revascularización en términos de mejorar la sobrevida. En el paciente asintomático, que se puede ejercitar, que no tiene alteraciones basales importantes del ECG, que no presenta enfermedad vascular en otros territorios, y con pocos factores de riesgo asociado, la prueba de esfuerzo puede ser una herramienta apropiada, puesto que una prueba de esfuerzo completamente normal implica un buen pronóstico a 8 años (13). Si el resultado es positivo para isquemia, o si los resultados son ambiguos, se debe refinar la investigación con otras pruebas, en lo posible, no invasivas. Para el paciente sintomático, se ha supuesto que la prueba de esfuerzo tiene el mismo rendimiento diagnóstico en los diabéticos que en la población general. Este supuesto tiende a confirmarse en un estudio reciente, con control angiográfico. Para el diabético con síntomas que puedan sugerir una EC subyacente, la prueba de esfuerzo puede no ser el mejor método para demostrar isquemia y resultaría preferible un ecocardiograna de estrés o un estudio isotópico de perfusión (14).

Pruebas de perfusión con isótopo: Las pruebas de perfusión con isótopos se usan ampliamente para evaluar pacientes con sospecha de EC, y existen bases suficientes de evidencia que otorgan información incremental de pronóstico, sobre variables clínicas, e incluso angiográficas, en la población general. En esta población, una prueba de perfusión completamente negativa se asocia a un pronóstico alejado muy favorable. Varios investigadores han comunicado que usando la tecnología SPECT, que otorga mejores capacidades topográficas al análisis de las imágenes, las pruebas de perfusión otorgan importante información pronóstica en los diabéticos (15). En un diabético en el que sospechamos enfermedad coronaria, sobre todo por síntomas aunque sean atípicos, el tener una prueba de perfusión SPECT de estrés positivo, implica una probabilidad alta de EC significativa. Sin embargo, un test negativo, aunque implica bajo riesgo de eventos en un plazo cercano, no descarta riesgo a más largo plazo (16). La información disponible no permite dilucidar el problema del valor predictivo de las pruebas de perfusión en la población de diabéticos asintomáticos, existiendo un estudio prospectivo grande en marcha.

Ecocardiografía de estrés: Si bien en la población general el Eco Dobutamina es eficiente para detectar la enfermedad coronaria avanzada, hay que tomar en cuenta que a diferencia de las pruebas con isótopos, le técnica es mucho más operador dependiente, existiendo además un 5 a 10 % de individuos con mala ventana acústica, en los cuales la información obtenida no es confiable. En diabéticos, no exis-

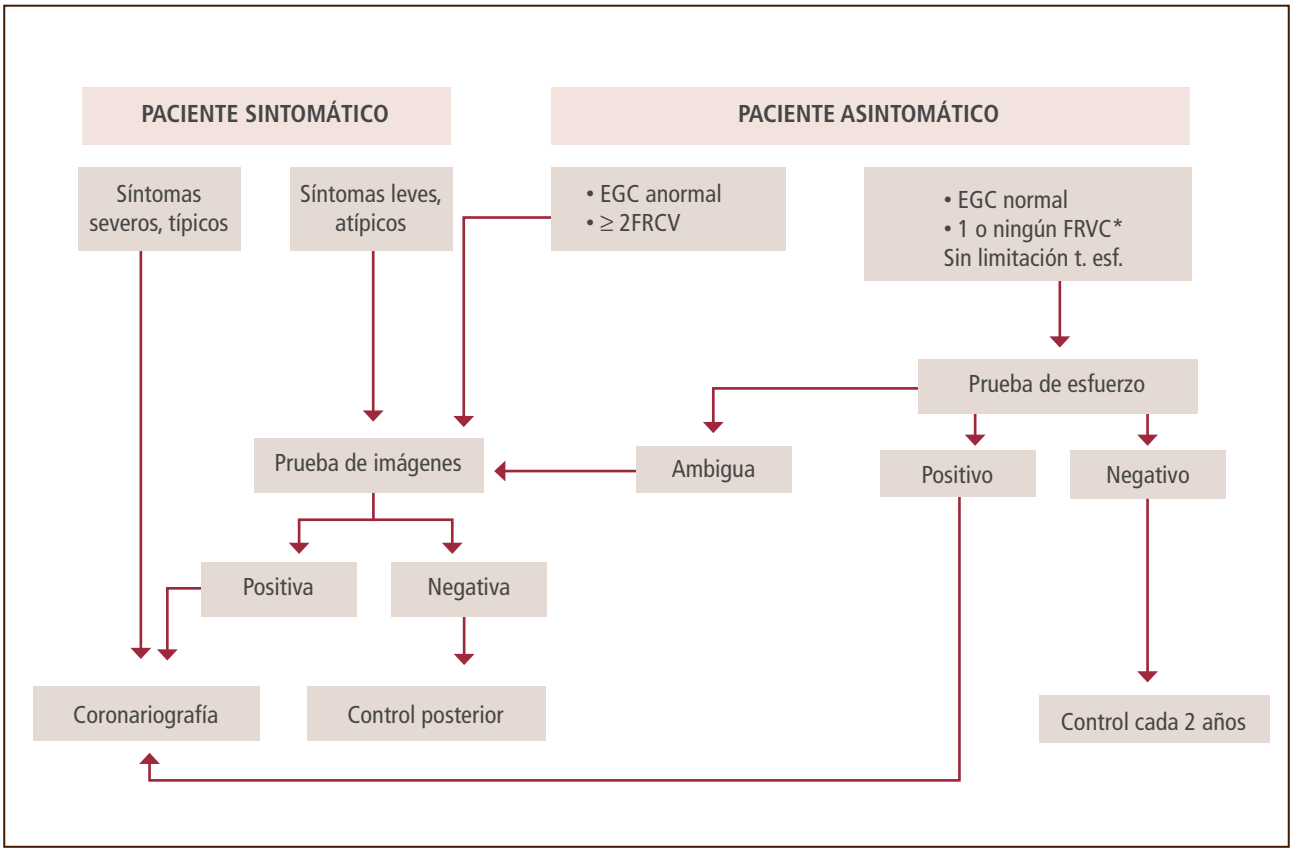
ten grandes estudios prospectivos con esta técnica, aunque un análisis reciente señala que aporta más datos para predecir mortalidad y eventos cardíacos importantes que la prueba de esfuerzo (17).

Tomografía Axial Computada de Arterias Coronarias: Esta técnica está cambiando el estudio de la EC. Tiene dos modalidades: determinación del calcio en el área de proyección de las coronarias, y coronariografía no invasiva. El tomógrafo convencional 16 ó más elementos puede cuantificar el calcio en las coronarias con gran exactitud y reproducibilidad (18). Se ha demostrado en la población general que la cuantificación de calcio en las coronarias tiene un alto valor predictivo de eventos cardiovasculares, incrementando la información pronóstica contenida de los factores de riesgo. Sin embargo un estudio reciente no muestra el mismo valor predictivo en diabetes (19). Este campo de estudio aun es reciente y está sujeto a controversia. En segundo término, los nuevos tomógrafos, sobre todo aquellos de 64 elementos son capaces de efectuar coronariografía no invasiva con medio de contraste yodado por vía endovenosa, siendo posible visualizar las coronarias principales en su dos tercios proximales, en los sujetos que no tienen taquicardia, siendo posible ahora contar con un método confiable para la pesquisa de la enfermedad coronaria obstructiva, por ejemplo, para los pacientes diabéticos con síntomas atípicos, con pruebas de isquemia convencional ambiguas (20).

Angiografía

Ha sido considerada hasta ahora como el "estándar de oro" para el diagnóstico de enfermedad coronaria, por su sensibilidad y especificidad muy altas, por su capacidad para estratificar el riesgo, por la información que brinda al especificar cuales pacientes son susceptibles de terapia de revascularización. Sus limitaciones consisten en ser un procedimiento caro, con riesgos, que aunque son hoy muy bajos, pueden causar morbilidad y aún mortalidad, en casos muy aislados. En el caso de los pacientes con diabetes, una vez decidida la necesidad del estudio invasivo, es especialmente importante tener una conducta de prevención de complicaciones: en todos los casos que tomen metformina o fenformina, es necesario suspenderla 24 a 48 horas previos al estudio electivo; mantener buenas condiciones de hidratación, por vía oral. En los casos que tengan insuficiencia renal leve, debe efectuarse una hidratación parenteral por 12 horas previas al procedimiento. En casos de insuficiencia renal más avanzada, y que necesiten imperiosamente este estudio, además de lo anterior, debe agregarse un antioxidante como n-acetilcistenina oral 600 mg cada 12 horas.

FIGURA 1. EVALUACIÓN DE POSIBLE ENFERMEDAD CORONARIA EN EL PACIENTE DIABÉTICO



El resumen del estudio clínico cardiovascular del paciente diabético se observa en el algoritmo descrito en la Figura 1. En el diabético sin síntomas cardiovasculares sobre 40 años, con ECG normal, con sólo un factor de riesgo (además de la DM) o sin otro factor de riesgo, la prueba de esfuerzo puede ser un método adecuado de tamizaje. El diabético asintomátcio que tiene su ECG alterado basalmente, o bien suma dos o más factores de riesgo (además de la DM) debería realizarse una prueba de imágenes, que podría corresponder a un angio TAC coronario o una cuantificación del calcio coronario en este grupo específico. En los diabéticos con síntomas leves, atípicos, están indicadas pruebas de imágenes del tipo del ECO estrés o pruebas de perfusión con isótopos; estas pruebas son también útiles para los casos asintomáticos con resultados ambiguos en la prueba de esfuerzo.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRCV). Los FRCV clásicos, (edad, sexo, tabaquismo, hipertensión, dislipidemia) con frecuencia preceden el diagnóstico de DM y tienden a sumarse, cobrando gran importancia como determinantes de enfermedad ateroesclerótica. Otros factores propios de la DM contribuyen a aumentar el riesgo CV: antigüedad > 15 años, hiperglicemia persistente, microangiopatía (microalbuminuria, insuficiencia renal, retinopatía) y obesidad visceral (21). Hay que destacar que identificar y manejar integralmente los FRCV disminuye un 50% el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares (22). En el hombre diabético la EC duplica la frecuencia y en la mujer diabética premenopausica la cuadruplica, así el sexo no jugaría el papel protector que se observa en la mujer premenopáusica no diabética. Los eventos CVs no sólo son más frecuentes en DM sino que ocurren 15 años antes (2, 3, 23-25). Existe una variedad de FRCV no clásicos, o emergentes que se podrían analizar, incluiremos en esta revisión algunas líneas en torno al hiperinsulinismo y la PCR $_{us}$.

Hiperinsulinemia. La insulino - resistencia e hiperinsulinemia compensadora es un marcador para la DM y ateroesclerosis, sin embargo no se ha estandarizado clínicamente su medición, ni se ha evaluado si la intervención farmacológica disminuye los desenlaces CV y la DM. Es recomendable antes de iniciar terapias individuales en este sentido, contar con ensayos clínicos prospectivos y controlados que demuestren primero un método clínico estandarizado de medición y luego la validez de dichas intervenciones.

Hiperglicemia. Investigaciones epidemiológicas prospectivas de cohorte concluyen que el riesgo CV menor se observa con glicemia entre 70 mg/dl y 90 mg/dl, concentración denominada óptima (26). La glicemia como FRCV se manifiesta en el estado prediabético, con cifras claramente inferiores a las de la diabetes establecida. Numerosos estudios señalan que la hemoglobina glicosilada A1c (A1c), en la medida que se eleva, se relaciona con ECV (27-29). En los últimos 10 años, estudios epidemiológicos realizados en Europa y Asia concluyen que la hiperglicemia postprandial es mejor indicador de morbimortalidad CV y general que la de ayuno (30-32). La intervención para controlar la glicemia de manera convencional o intensiva no ha demostrado impacto significativo en la prevención primaria ni secundaria de eventos CV. Los resultados en DM 1, DCCT (33) y DM 2, UKPDS (34), contundentes en las complicaciones microvasculares, son inciertos en las macrovasculares, sólo el grupo de obesos tratados con metformina en el estudio UKPDS mostró protección (35). El seguimiento de cohorte realizado después de 10 años de finalizada la intervención, siguió siendo favorable para el tratamiento intensivo en las complicaciones microvasculares y neuropáticas que persisten más atenuadas y emerge por primera vez una disminución significativa de los episodios CVs en el grupo de tratamiento intensivo, en ambos estudios, aun con A1c muy similares, este impacto de ¨memoria metabólica¨ fue denominado como efecto legado (36-39). Recientemente los resultados de los estudios ACCORD, (40) ADVACE (41) y VADT (42), en prevención de eventos cardiovasculares mediante control intensivo de la glicemia en DM 2 de larga data, con metas más estrictas de A1c, no consiguieron beneficio significativo. El ACCORD logró A1c de 6,4% se detuvo prematuramente, por incremento de letalidad en la rama de control intensivo, continuando la rama de lípidos. Los otros dos estudios tampoco consiguieron reducir la mortalidad ni los desenlaces CVs. El ADVANCE no mostró disminución significativa de los episodios macrovasculares en el grupo intensivo y el VADT concluye que la DM de evolución más corta presenta beneficios con el tratamiento intensivo. El análisis de estos datos sugiere que el tratamiento precoz y agresivo tendría mejores expectativas en los diabéticos recién diagnosticados, sin comorbilidades y menor riesgo de hipoglicemia. En cambio los individuos más frágiles porque son mayores y cursan con diabetes de evolución prolongada, comorbilidades y mayor riesgo de hipoglicemia, deben cumplir metas A1c menos estrictas. El buen control metabólico con A1c inferior a 7% sin embargo no debe ser abandonado, por cuanto con estas cifras hay protección de enfermedad microvascular (43).

En el IM la magnitud de la glicemia de ingreso es un buen indicador pronóstico (44, 45). Los resultados del primer estudio sueco de intervención secundaria intensiva de la glicemia, en IM (DIGAMI) mostró disminución de la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo, (46) resultados que no se repitieron en un segundo estudio DIGAMI, en el cual la diferencia entre las A1c del grupo intensivo y convencional no fue significativa luego del IM (47, 48). Un estudio más reciente de prevención CV secundaria, evaluando ahora los efectos de la hiperglicemia después del IM en DM 2, HEART2 D, comparó dos estrategias de insulinoterapia: insulina basal versus bolus previo a cada comida, sin producir diferencias en las A1c, pero sí en las glicemias de ayuno y previas a cada comida en relación a las potprandiales. La estrategia de insulina prandial no disminuyó comparativamente los desenlaces CV (49).

Un tema en controversia es si los fármacos antidiabéticos juegan algún rol en la prevención de EC primaria o secundaria o aumentan el riesgo para desarrollarla. Las sulfonilureas UGDP (50) y las glitazonas - rosiglitazona - se han cuestionado por posible aumento de mortalidad CV (51). Las glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona) están contraindicadas en sujetos con insuficiencia cardíaca CF III o riesgo para desarrollarla (52). La metformina podría ser utilizada siempre

que no exista insuficiencia renal ni estados de hipoperfusión y cumpla bien con los objetivos de control metabólico.

Dislipidemia. La hipertrigliceridemia moderada asociada a colesterol HDL bajo y partículas LDL pequeñas y densas constituyen el patrón lipídico más frecuente de la DM 2. Las personas con diabetes deberían mantener los niveles más bajos de posibles de colesterol LDL y triglicéridos y los más altos de HDL por su RCV alto. Después de los grandes ensayos controlados con estatinas en prevención primaria y secundaria en subgrupos de análisis de pacientes diabéticos y posteriomente en diabéticos, ha quedado en evidencia el efecto protector de estos fármacos y en cierta medida los niveles para iniciar la intervención y las metas a conseguir. El objetivo lipídico primario en la DM es el colesterol - LDL, en ausencia de hipertrigliceridemia > 400mg/dl. El NCEP-ATP III, señala que la hipetrigliceridemia es un factor de riesgo independiente de EC. Recientemente la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y el Colegio Americano de Cardiología (ACC) recomiendan calcular el colesterol no HDL (Colesterol total -colesterol HDL) y medir apo B en pacientes con LDL pequeñas y densas o cuando se sospecha elevación de partículas remanentes de gran aterogenicidad, que existen en los sujetos diabéticos y que no son representadas por el colesterol LDL. La conducta señalada es recomendable en sujetos que están tratándose con estatinas. Las metas lipídicas adquieren características particulares en DM, por constituir esta un equivalente coronario. Las metas propuestas se describen en las Tablas 1 y 2 (53).

En las personas diabéticas con ECA, riesgo máximo, las metas son más difíciles de alcanzar que en los individuos no diabéticos (54). En DM, el control de lípidos con estatinas reduce los desenlaces CV y lo consigue en un período más corto que el control intensivo de la glucosa. En algunos casos la meta se alcanza con asociación fármacos ej. estatinas, fibratos, ezetimiba o ácido nicotínico, con las precauciones de controlar miositis, compromiso hepático y descompensación glicémica. Los casos mencionados deben ser manejados por especialistas calificados en el manejo de lípidos y diabetes. No existe aun evidencia que las asociaciones disminuyan la EC u otros equivalentes de ateroesclerosis. Los resultados favorables de las estatinas en subgrupos de DM 2 y luego en estudios de DM 2 apoyan su rol protector, el cual se manifiesta antes que el control intensivo de la glicemia alcanzado en los ensayos clínicos analizados.

Hipertensión arterial, microalbuminuria y nefropatía. La hipertensión es más frecuente en DM, predominando la hipertensión sistólica. La hipertensión no controlada, aumenta y acelera las complicaciones micro y macrovasculares. El diabético hipertenso tiene el mismo riesgo que el hipertenso con enfermedad ateroesclerótica establecida para desarrollar complicaciones CV. En DM 2 la microalbuminuria no sólo predice nefropatía sino que es marcador independiente de morbimortalidad CV en DM y no DM por una mayor asociación a FRCV entre ellos resistencia a la insulina (55 - 58).

Control de la hipertensión arterial. El manejo estricto de la presión arterial es efectivo para reducir la aparición y progresión de la micro y macroangiopatía, sin importar el tipo de hipotensor utilizado. Las cifras de presión arterial recomendadas son: sistólica ≤ 130 mmHg y diastólica ≤ 80 mmHg y ≤ 120/80 si existe proteinuria (59). Las medidas no farmacológicas se recomiendan con presión sistólica entre 130-139 y diastólicas entre 80-89. Por encima de estas cifras iniciar tratamiento farmacológico.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas para el receptor de angiotensina II (ARA II) en la enfermedad coronaria. Los IECA son fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial en la población general y en diabetes. Son indicados además por sus propiedades reductoras de la tasa de excreción de albúmina urinaria y prevención del deterioro de la función renal. Otras indicaciones son: insuficiencia cardiaca congestiva, IAM con fracción de eyección disminuida, porque reducen la extensión del IM, la remodelación miocárdica y la mortalidad. Los desenlaces CVs fatales y no fatales se han reducido con estos fármacos (60). Los ARA-II, son buenos hipotensores y beneficiosos en nefropatía diabética y en insuficiencia cardiaca en DM 2. (60 -61) Se recomienda comenzar con IECA, si hay intolerancia ARA II, adicionar posteriormente tiazida en dosis baja, con tasa de filtración glomerular

TABLA 1. METAS DE LOS LÍPIDOS EN PLASMA EN DM SIN EC O EQUIVALENTE, Y 1 Ó NINGÚN FACTOR DE RCV

Colesterol LDL	< 100 mg/dl
Colesterol no HDL	< 130 mg/dl
Apo B	< 90 mg/dl

TABLA 2. METAS DE LÍPIDOS EN PLASMA EN DM CON EC O EQUIVALENTE 2 Ó MÁS FACTORES DE RCV

Colesterol LDL	< 70 mg/dl
Colesterol no HDL	< 100 mg/dl
Apo B	< 80 mg/dl

(TFG) ≥30 ml/min o diurético de asa con una TFG ≤30 ml/min por 1,73 m^2, controlando creatinina y kalemia. Si las metas no se cumplen recurrir a bloqueadores de canales de Ca, β y α bloqueadores, bloqueadores de renina y antiadrenérgicos.

Tabaco. El tabaquismo duplica y cuadruplica el riesgo de patología cardiovascular en la población general y es considerado un factor de riesgo mayor e independiente de ECA. El riesgo se duplica en los diabéticos fumadores. El riesgo relativo de IAM es mayor en las mujeres fumadoras que en los hombres. El tabaco actúa a diferentes niveles del proceso aterogénico y trombogénico: disminuye el colesterol - HDL, aumenta los triglicéridos, aumenta la viscosidad sanguínea, favorece la agregación plaquetaria y de glóbulos rojos, eleva el fibrinógeno y el PAI-1 con disminución del poder fibrinolítico. Además produce disfunción del endotelio facilitando el vasoespasmo por menor producción de óxido nítrico y aumenta la resistencia a la insulina. Hasta hoy no se cuenta con estudios randomizados en diabéticos que hayan dejado de fumar, pero el riesgo del tabaquismo hace perentorio eliminar este hábito.

Obesidad. El 80% de los DM 2 son obesos. La obesidad precede a la DM 2 y muchos sujetos aumentan de peso durante el tratamiento. En Chile como en otros países, hay un incremento de la obesidad infantil, en los niños las conductas de riesgo aumentan con la edad y los adultos son cada vez más obesos y sedentarios (62). La obesidad visceral es un FRCV independiente que contribuye a la insulino-resistencia, hipertensión y dislipidemia. Reducciones moderadas del peso (5%) tienen efectos metabólicos saludables. El control de la obesidad debe ser un manejo prioritario en la DM 2, con dieta, ejercicio, fármacos y cirugía bariátrica si el caso lo requiere cuando el IMC es ≥ 35% y las medidas más conservadoras no cumplen el objetivo.

Actividad Física. Los efectos preventivos del ejercicio en DM 2 han sido claramente demostrados en Finlandia y EE.UU. El control metabólico y el estado cardiovascular mejoran con la actividad física. Sin embargo debe ser utilizado con prudencia y una cuidadosa evaluación cardiovascular, de complicaciones crónicas (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y de las extremidades inferiores. Es necesario ajustar el ejercicio a la alimentación y fármacos a objeto de prevenir una hipoglicemia. Asegurar una hidratación adecuada y evitar ejercicios que expongan lesiones. Las precauciones deben ser extremas en presencia de ECV, en el adulto sedentario que inicia un plan de ejercicio. La actividad física debe ser indicada y evaluada por profesionales calificados y manejada en el contexto de un equipo multidisciplinario (63).

Proteína C Reactiva ultrasenible (PCR_{us}). Esta proteína que produce el hepatocito cuando aumentan los niveles de citoquinas inflamatorias circulantes, es un marcador de riesgo en la población general. Sin embargo, cuando se ajustan los datos por la presencia concomitante de otros factores de riesgo que elevan la PCR (tabaquismo, hipertensión, obesidad), disminuye mucho su valor predictivo (64). El reciente ensayo clínico Júpiter que seleccionó una población de sujetos con PCR sobre 2 mg/dl, con colesterol LDL normal-bajo, el tratamiento con Rosuvastatina disminuyó los eventos comparado con placebo (65). En la diabetes, la PCR es mayor que en los sujetos no diabéticos, pero no hay claridad si se debe a variables confundentes como la alta incidencia de obesidad (66). Un metanálisis reciente no demostró que la PCR tuviera valor predictivo independiente en la DM tipo 2 (67).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Hecho el diagnóstico de EC, es necesario definir si el paciente necesita tratamiento médico exclusivo (prevención secundaria de eventos y si corresponde, medidas que eviten o atenúen la isquemia miocárdica), o si es necesario además recurrir a algún método de revascularización miocárdica. En general, es necesario advertir que en todas las formas de tratamiento, el pronóstico de los diabéticos es peor que el de la población no diabética; por lo tanto, el hecho que las distintas formas de revascularización no tengan tan buen rendimiento en diabéticos, no es en sí un motivo para abstenerse de indicarla cuando es necesario, puesto que el manejo médico aislado puede ser de aún peor pronóstico en algunos grupos de pacientes. Lo que interesa por tratar de definir, son precisamente los grupos en los cuales distintas formas de tratamiento tienen rendimientos relativos diferentes, en diabéticos, manteniéndose en general, los mismos principios de indicaciones de la revascularización que en la población no diabética. Es decir, se preferirá recurrir a la revascularización en aquellos pacientes en los cuales los síntomas isquémicos no son tolerables a pesar del tratamiento médico; con enfermedad de tronco izquierdo; aquellos con enfermedad de tres vasos, sobre todo con disfunción sistólica; aquellos con enfermedad de dos vasos, en los cuales existe compromiso proximal de la descendente anterior, sobre todo con disfunción sistólica. El resto de los pacientes, pueden seguir con tratamiento médico exclusivo, puesto que en ellos la revascularización no ha demostrado ventajas de sobrevida ni reducción de los infartos. Respecto a qué tipo de revascularización se debe preferir en el paciente diabético, existía un cierto consenso, que en el contexto de la enfermedad de múltiples vasos, la revascularización quirúrgica tendría un mejor rendimiento que la angioplastía, en atención a los resultados alejados de un análisis de subgrupo del estudio BARI, que demostró mejor sobrevida en los diabéticos sometidos a cirugía, sobre todo en aquellos que recibieron una mamaria interna (68). El reciente estudio CARDIA, exclusivamente en DM2, muestra que a un año, las muertes, IAM, y AVE tuvieron la misma incidencia el grupo operado que en el grupo con Stent, predomiantemente medicado (69).

En globo, los pacientes diabéticos sometidos a (angioplastia) intervención percutánea tienen una evolución posterior con mayores eventos que los no diabéticos, en parte debido a una tasa más alta de reestenosis.

Trombosis y Aspirina en prevención primaria en DM

En prevención primaria la Asociación Americana de Diabetes (ADA)

recomienda el uso de Aspirina con dosis de 75 a 162 mg diarios en DM 1 y 2 con RCV elevado, incluyendo personas mayores de 40 años o que tengan historia familiar de EC, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo o albuminuria (64). Sin embargo la evidencia en ese sentido no es sólida y está basada en sub-estudios de pacientes con DM que no han tenido significación estadística. Un estudio japonés reciente evalúa en forma prospectiva y controlada el uso de Aspirina como prevención primaria en DM sin conseguir beneficio significativo (63). Considerando el RCV elevado de la diabetes concordamos con los criterios de la ADA, mientras no existan más evidencias de ensayos clínicos en DM que incluyan otras etnias.

Trombosis y Aspirina en prevención secundaria en DM

En prevención secundaria estudios de metaanálisis han demostrado los beneficios de la Aspirina en la prevención de infarto cardíaco, angina, revascularización, accidente vascular cerebral, crisis isquémica cerebral transitoria y muerte en diabéticos con eventos cardiovasculares preexistentes. Todos los diabéticos con enfermedad cardiovascular deberían usarla a menos que existan contraindicaciones formales (63).

Beta-bloqueadores en diabetes con enfermedad coronaria

En DM con infarto estos agentes disminuyen el reinfarto y la muerte súbita. La mortalidad temprana y tardía en estos casos se reduce en un 37 % y 48 % respectivamente, cifras más altas que en la población general que alcanzan a 13% y 33%.

La evidencia demuestra que la utilidad de estos fármacos no debe desestimarse ante la creencia que deterioran la glicemia y enmascaran la hipoglucemia, por cuanto estos efectos no tienen un significado clínico trascendente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stamler J, and Vacaro O, Neaton JD et al: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:434-44.

2. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-basedretrospective cohort study. Lancet. 2006;368:29-36.

3. Haffner S M, Lehto S, Rönenemaa T et al.: Mortality from coronary herat disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229 -234.

4. Evan JMM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies.BMJ. 2002;324:939-942.

5. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabeteson 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;102:1014-1019.

6. Gu K, Cowie CC, Harris MI: Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA1999;281: 1291-1297.

7. Teno S, Uto Y, Nagashima H et al.: Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima –media thickness in patients with type 2 diabetes Diabetes Care 2000; 23:1401- 1406.

8. Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Endothelial dysfunction in human diabetes. Curr Diab Rep 2002 Feb;2(1):26-36.

9. MargolisJR, Kannel WS, Feinleib M et al.: Clinical features of unrecognized myocardial infarction-silent and asymptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham study .Am J Cardiol 1973;32:1-7.

10. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H et al.: Glycometabolic state at Admision: Important Risk Marker of Mortality in Conventionally Treated Patients with Diabetes Mellitus and Myocardial Infarction: Long term Results From the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study Circulation 1999;99:2626- 32.

11. Bradley RF, Schonfeldt A. Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. Geriatrics 1962;17:322-6.

12. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People With Diabetes, 10-11 February 1998, Miami, FL, American Diabetes Association. Diabetes Care 1998; 21: 1551-9.

13. Gerson MC, Khoury JC, Herzberg VS et al.: Prediction of coronary artery disease in a population of insulin – requiring diabetic patients: results of an 8 – year follow – up study Am Heart J 1988; 116: 820 – 6.

14. Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. Chest 2001; 119:1576-1581.

15. Wackers FJ, Zares BL. Detection of myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. Circulation 2003; 105: 5 – 6.

16. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR et al. Impact of diabetes on risk stratification using SPECT imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. Circulation 2003; 105: 32 – 40.

17. Sozzi FB, Elhedy A, Roelandt JRTC et al.: Prognostic value of dobutamina stress echocardiography in patients with diabetes. Diabetes Care 2003; 26:1074-1078.

18. Carr JJ, Crouse JR 3rd, Goff DC et al.: Evaluation of subsecond gated helical CT for quantification of coronary artery calcium and comparison with electron beam CT. AJR Am J Roentgenol. 2000 Apr;174(4):915-21.

19. QU W, Le T T, Azen S P et al. Value of Coronary Artery Calcium Scanning by Computed Tomography for predicting Coronary Herat Disease in Diabetic Subjects Diabetes Care 2003; 26:905 – 10.

20. Cop AF, Schroeder S, Kuettner A et al. Non invasive coronary angiography with high resolution angiography multidetector row computed tomography. Eur Heart J. 2002, 23: 1714 – 25.

21. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23).BMJ. 1998;316:823-828.

22. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al.: Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes N Engl J Med 2003;348:383-93.

23. Kannel WB, McGee DL Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study. Diabetes Care 1979; 2: 120-126.

24. Grundy SM, Benjamin I J, Burke GL et al.: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health- care professionals from the American Herat Association. Circulation 1999;100:1134-1146.

25. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V et al.: Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? J Cardiovascular Risk 2002; 9(2):67- 76.

26. Thomkin GH. Targets for intervention in dyslipidemia in diabetes. Diabetes Care 2008; 31 (Suppl.2): S241- S248.

27. Grundy SM, Benjamin I J, Burke GL et al.: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health- care professionals from the American Herat Association. Circulation 1999;100:1134-1146.

28. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glicated hemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: Islington Diabetes Survey. Diabetes Res. Clin. Pract.1992;17(2):111-123.

29. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E: High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. Diabetes Care 1998; 21:360–367.

30. Selvin E, Marinopolus S, Berkenbliit G et al. Meta-analysis: glicosilated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus .Ann Intern Med 2004,141:421-431.

31. Stettler C, Allemann S, Juni P et al. Glycemic control and macrovascular disease in type 1 and 2 diabetes mellitus:meta-analysis of randomized trials . Am Heart J 2006; 152:27-38.

32. DECODE. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and Ameican Diabetic Association diagnostic criteria Lancet 1999; 354: 617-621).

33. DECODA. Cardiovascular risk profile assessment in glucose-intolerant Asian individuals - an evaluationnof the World Health Organization two-step strategy: The DECODA Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia). Diabetic Medicine. 2002;. 19; 549-557.

34. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329:977–986, 1993.

35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352:837–853, 1998.

36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.

37. The diabetes Control and Complicatins Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.N Engl J Med 2005;;353:2643- 2653.

38. Holman R, Paul SK, Bethel A et al.: 10 - Year follow-up of intensive glucose control intype 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589.

39. Chalmers J and Cooper M. UKPDS and legacy effect.N Engl J Med 2008;359:1618-1620.

40. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group.Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.

41. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascularoutcomes in patients with type 2 diabetes.N Engl J Med 2008;358:2560-72.

42. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al: Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009 ;360:129-140.

43. Skyler J,Bergenstald R,Bonow RO et al.:Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the

American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care 2009; 32:187-192.

44. Hanefeld M. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study,11 year follow-up. Diabetologia 1996;39(12): 1577-1583.

45. 33.- Zavala C y Florenzano F. Macroangiopatía Diabética. En: García de los Ríos M, Durruty P ed Diabetes Mellitus 2ª Ed 2003; 187-198.

46. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H et al. Glycometabolic state at admision: important risk marker of mortality in conventionally treted patients with diabetes mellitus and myocardialinfarction: Long term Results From the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study: Circulation 1999;99: 2626-2632.

47. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus BMJ 1997;314:1512 – 1515.

48. Malmberg K, Rydén L. Results of the DIGAMI 2 Study. Program and abstracts from the 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; September 5-9, 2004; Munich, Germany).

49. Raz I, Wilson P.W.F, Strojek K et al. Effects of Prandial Versus Fasting Glycemia on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: The HEART2D trial Diabetes Care 2009; 32:381-386.

50. University Group Diabetes Program (1970) A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: Sections I and II. Diabetes 19 (Suppl 2): 747–830.

51. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007;356:2457-71.

52. Lago RM, Singh PP, and Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007; 370: 1129-1136.

53. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486- 97).

54. Standards of Medical Care in Diabetes-2009.Diab Care 2009;32, S 13- S61.

55. Massing MW, Foley KH, Sueta CA et al.: Trends in Lipid Management Among Patients with Coronary Artery Disease. Dibetes Care 2003;26: 991-997.

56. Sarafidis PA and Bakris GL. Microalbuminuria and chronic kidney disease as risk factors for cardiovascular disease Nephrol Dial Transplant 2006;21:2366-2374.

57. Haffner SH, Stern MP, Gruber MK et al. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1990;10;727-731.

58. Lazarus MJ, Bourgoignie JJ, Bukalew VM et al. : Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Hypertension 1997;29: 641- 650proteinuria 120/80.

59. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin – converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high – risk patients.N Engl J Med 2000; 342:145 – 53

60. Pfefer MA, Swedberg K, Granger CBet al.Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart faillure:the CHARM-Overall programme. Lancet 2003;362: 759-766

61. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patiets with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hyprtension study(LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet2002; 359:1004-1010.

62. Lanas F., Del Solar JA, Maldonado M y col.: Prevalencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en una población de empleados chilenos. Rev Méd Chile 2003;131: 129-134.

63. Standards of Medical Care in Diabetes -2009. Diab Care Suppl 1. 2009; s13- s41.

64. Shah T, Casas JP, Cooper JA et al; Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. Int J Epidemiol. 2009 Feb;38(1):217-31.

65. Ridker PM, Danielson MIA, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. NEJM 2008, 359: 2195-2207.

66. Nguyen XM, Lane J, Smith BR, Nguyen NT. Changes in Inflammatory Biomarkers Across Weight Classes in a Representative USPopulation: A Link Between Obesity and Inflammation. J Gastrointest Surg. 2009 May 5. [Epub ahead of print].

67. Lee CC, Adler AI, Sandhu MS, Sharp SJ, Forouhi NG, Erqou S, Luben R, Bingham S,Khaw KT, Wareham NJ. Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis. Diabetologia. 2009 Jun;52(6):1040-7.

68. The BARI investigators. Seven –year in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) by treatment and diabetic status J Am Coll Cardiol; 2000; 35: 1122- 1129.

69. Kapur A. Coronary Artery Revascularization in Diabetes. The CARDia trial. Paper presented at: European Society of CardiologyCongress; September 1, 2008; Munich, Germany.

70. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto et al.: Low-Dose aqspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. JAMA 2009; 12: 2134-2141.

Los autores declaran no tener conflictos de interés con los laboratorios.