

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la *European Association for the Study of Diabetes*

Grupo de Trabajo de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD)

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Lars Rydén* (Moderador de la ESC) (Suecia), Peter J. Grant* (Moderador de la EASD) (Reino Unido), Stefan D. Anker (Alemania), Christian Berne (Suecia), Francesco Cosentino (Italia), Nicolas Danchin (Francia), Christi Deaton (Reino Unido), Javier Escaned (España), Hans-Peter Hammes (Alemania), Heikki Huikuri (Finlandia), Michel Marre (Francia), Nikolaus Marx (Alemania), Linda Mellbin (Suecia), Jan Ostergren (Suecia), Carlo Patrono (Italia), Petar Seferovic (Serbia), Miguel Sousa Uva (Portugal), Marja-Riita Taskinen (Finlandia), Michal Tendera (Polonia), Jaakko Tuomilehto (Finlandia), Paul Valensi (Francia) y José Luis Zamorano (España)

Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica (CGPC): Jose Luis Zamorano, (Moderador) (España), Stephan Achenbach (Alemania), Helmut Baumgartner (Alemania), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Héctor Bueno (España), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (Reino Unido), Çetin Erol (Turquía), Robert Fagard (Bélgica), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Países Bajos), Paulus Kirchhof (Reino Unido), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Bélgica), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Ales Linhart (República Checa), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Noruega), Juan Luis Tamargo (España), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Bélgica) y Stephan Windecker (Suiza).

Revisores del documento: Guy De Backer (Revisor Coordinador) (Bélgica), Per Anton Sirnes (Revisor Coordinador del CPG) (Noruega), Eduardo Alegria Ezquerra (España), Angelo Avogaro (Italia), Lina Badimon (España), Elena Baranova (Rusia), Helmut Baumgartner (Alemania), John Betteridge (Reino Unido), Antonio Ceriello (España), Robert Fagard (Bélgica), Christian Funck-Brentano (Francia), Dietrich C. Gulba (Alemania), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Países Bajos), John K. Kjeksus (Noruega), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Bélgica), Eli Lev (Israel), Christian Mueller (Suiza), Ludwig Neyses (Luxemburgo), Peter M. Nilsson (Suecia), Joep Perk (Suecia), Piotr Ponikowski (Polonia), Željko Reiner (Croacia), Naveed Sattar (Reino Unido), Volker Schächinger (Alemania), André Scheen (Bélgica), Henrik Schirmer (Noruega), Anna Strömberg (Suecia), Svetlana Sudzhaeva (Bielorrusia), Juan Luis Tamargo (España), Margus Viigimaa (Estonia), Charalambos Vlachopoulos (Grecia) y Robert G. Xuereb (Malta).

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.12.005>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:87-93.

*Autores para correspondencia: Los dos moderadores han contribuido por igual al desarrollo de este documento.

Cardiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institute, Solna SE-171, 76 Stockholm, Suecia.

Correo electrónico: lars.ryden@ki.se (L. Rydén).

Division of Cardiovascular & Diabetes Research, University of Leeds, Clarendon Way, Leeds LS2 9JT, Reino Unido.

Correo electrónico: p.j.grant@leeds.ac.uk (P.J. Grant).

Otras entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: *Acute Cardiovascular Care Association* (ACCA), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* (EACPR), *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI), *European Heart Rhythm Association* (EHRA) y *Heart Failure Association* (HFA).

Grupos de Trabajo: *Coronary Pathophysiology and Microcirculation*, *Thrombosis*, *Cardiovascular Surgery*.

Consejos: *Cardiovascular Nursing and Allied Professions*, *Council for Cardiology Practice*, *Council on Cardiovascular Primary Care*, *Cardiovascular Imaging*.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha sido publicado para uso exclusivamente personal y educativo. No está autorizado su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción en ningún formato de las Guías de la ESC ni de ninguna de sus partes sin un permiso escrito de la ESC. El permiso puede obtenerse enviando una solicitud por escrito a *Oxford University Press*, la empresa editorial de *European Heart Journal* y representante autorizada de la ESC para gestionar estos permisos.

Descargo de responsabilidad. Las Guías de Práctica Clínica recogen la opinión de la ESC y la EASD y se han elaborado tras una consideración minuciosa de las evidencias disponibles al momento de redactarlas. Se anima a los profesionales de la sanidad a que las tengan en plena consideración cuando ejerzan su juicio clínico. No obstante, las Guías de Práctica Clínica no deben invalidar la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones adecuadas a las circunstancias individuales de cada paciente, consultando con el propio paciente y, cuando sea necesario y pertinente, con su tutor o representante legal. También es responsabilidad del profesional de la salud verificar las normas y los reglamentos que se aplican a los fármacos o dispositivos en el momento de la prescripción.

Las declaraciones de conflictos de intereses de autores y revisores están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines

©2013 The European Society of Cardiology. Reservados todos los derechos. Para solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com

Palabras clave:

Guías de Práctica Clínica • Diabetes mellitus • Enfermedad cardiovascular • Intolerancia a la glucosa • Manejo del paciente • Prevención • Epidemiología • Pronóstico • Diagnóstico • Factores de riesgo • Tratamiento farmacológico • Intervenciones coronarias

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Preámbulo	4	6.3.4. Aspectos de conocimiento incompleto	21
2. Introducción	4	6.3.5. Recomendaciones sobre el control de la presión arterial en la diabetes	21
3. Trastornos del metabolismo de la glucosa y enfermedad cardiovascular	5	6.4. Dislipemia	21
3.1. Definición, clasificación y diagnóstico	5	6.4.1. Fisiopatología	21
3.2. Epidemiología	7	6.4.2. Epidemiología	21
3.3. Búsqueda de los trastornos del metabolismo de la glucosa	7	6.4.3. Manejo de la dislipemia	22
3.4. Trastornos del metabolismo de la glucosa y enfermedad cardiovascular	8	6.4.4. Lagunas en el conocimiento actual	23
3.5. Cómo retrasar la conversión a diabetes mellitus tipo 2	9	6.4.5. Recomendaciones sobre el manejo de la dislipemia en la diabetes	24
3.6. Recomendaciones sobre el diagnóstico de los trastornos del metabolismo de la glucosa	9	6.5. Función plaquetaria	24
4. Bases moleculares de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus	10	6.5.1. Ácido acetilsalicílico	24
4.1. El continuo cardiovascular en la diabetes mellitus	10	6.5.2. Bloqueadores de los receptores P2Y ₁₂	25
4.2. Fisiopatología de la resistencia a la insulina en la diabetes mellitus tipo 2	11	6.5.3. Aspectos de conocimiento incompleto	25
4.3. Disfunción endotelial, estrés oxidativo e inflamación vascular	11	6.5.4. Recomendaciones sobre el tratamiento antiplaquetario en pacientes con diabetes	25
4.4. Disfunción de los macrófagos	12	6.6. Enfoques multifactoriales	25
4.5. Dislipemia aterogénica	12	6.6.1. Principios del manejo multifactorial	25
4.6. Coagulación y función plaquetaria	12	6.6.2. Aspectos de conocimiento incompleto	26
4.7. Miocardiopatía diabética	12	6.6.3. Recomendaciones sobre el manejo multifactorial del riesgo en la diabetes	26
4.8. El síndrome metabólico	12	7. Manejo de la enfermedad coronaria estable e inestable de pacientes con diabetes	26
4.9. Células progenitoras endoteliales y reparación vascular	12	7.1. Tratamiento médico óptimo para pacientes con enfermedad coronaria crónica y diabetes	26
4.10. Conclusiones	12	7.1.1. Bloqueadores beta-adrenérgicos	27
5. Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con glucemia mal controlada	13	7.1.2. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona	27
5.1. Índices de riesgo desarrollados para personas sin diabetes	13	7.1.3. Fármacos hipolipemiantes	27
5.2. Evaluación del riesgo cardiovascular en personas con prediabetes	13	7.1.4. Nitratos y antagonistas de los canales del calcio	27
5.3. Instrumentos de valoración del riesgo desarrollados para personas con diabetes	13	7.1.5. Ivabradina	27
5.4. Evaluación del riesgo basado en biomarcadores e imagen	13	7.1.6. Fármacos antiplaquetarios y antitrombóticos (véase también las secciones 6.5 y 7.2)	27
5.5. Lagunas en el conocimiento	14	7.1.7. Control de la glucosa en el síndrome coronario agudo	28
5.6. Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo cardiovascular en la diabetes	14	7.1.8. Aspectos de conocimiento incompleto	28
6. Prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes	14	7.1.9. Recomendaciones sobre el manejo de pacientes con enfermedad coronaria estable e inestable y diabetes	28
6.1. Estilo de vida	14	7.2. Revascularización	29
6.1.1. Dieta	14	7.2.1. Revascularización miocárdica en la enfermedad coronaria estable e inestable	29
6.1.2. Actividad física	15	7.2.2. Tipo de intervención: cirugía de revascularización coronaria frente a intervención percutánea	29
6.1.3. Tabaquismo	15	7.2.3. Aspectos específicos de la revascularización percutánea y quirúrgica en la diabetes mellitus	31
6.1.4. Lagunas en el conocimiento	15	7.2.4. Revascularización miocárdica e hipoglucemiantes	31
6.1.5. Recomendaciones sobre modificaciones en el estilo de vida en la diabetes	16	7.2.5. Aspectos de conocimiento incompleto	31
6.2. Control de la glucosa	16	7.2.6. Recomendaciones sobre la revascularización coronaria de los pacientes diabéticos	32
6.2.1. Enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía)	16	8. Insuficiencia cardiaca y diabetes	32
6.2.2. Enfermedad macrovascular (enfermedad cerebral, coronaria y arterial periférica)	16	8.1. Prevalencia e incidencia de insuficiencia cardiaca en la diabetes mellitus tipo 2 y diabetes mellitus tipo 2 en la insuficiencia cardiaca	32
6.2.3. Efectos a medio plazo del control glucémico	16	8.2. Diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca: morbilidad y mortalidad	33
6.2.4. Efectos a largo plazo del control glucémico	17	8.3. Manejo farmacológico de la insuficiencia cardiaca en la diabetes mellitus tipo 2	33
6.2.5. Objetivos glucémicos	17	8.4. Tratamientos no farmacológicos para la insuficiencia cardiaca en la diabetes mellitus	34
6.2.6. Fármacos hipoglucemiantes	17	8.5. Tratamiento reductor de glucosa en pacientes con insuficiencia cardiaca	34
6.2.7. Consideraciones especiales	18	8.6. Aspectos de conocimiento incompleto	34
6.2.8. Aspectos de conocimiento incompleto	19	8.7. Recomendaciones sobre el manejo de la insuficiencia cardiaca en la diabetes	35
6.2.9. Recomendaciones sobre el control glucémico en la diabetes	19	9. Arritmias: fibrilación auricular y muerte súbita cardiaca	35
6.3. Presión arterial	19	9.1. Diabetes mellitus y fibrilación auricular	35
6.3.1. Objetivos terapéuticos	19		
6.3.2. Manejo de la reducción de la presión arterial	20		
6.3.3. Conclusiones	20		

9.2. Muerte súbita cardiaca.....	36
9.3. Aspectos de conocimiento incompleto.....	37
9.4. Recomendaciones sobre el manejo de arritmias en pacientes con diabetes mellitus	37
10. Enfermedad periférica y cerebrovascular.....	37
10.1. Enfermedad arterial periférica	37
10.2. Enfermedad arterial de extremidades inferiores.....	38
10.3. Enfermedad arterial carotídea	39
10.4. Aspectos de conocimiento incompleto	40
10.5. Recomendaciones sobre el manejo de la enfermedad arterial periférica en la diabetes	40
11. Enfermedad microvascular en ojos y riñones	41
11.1. Fisiopatología de la enfermedad microvascular	41
11.2. Tratamiento y objetivos del tratamiento.....	41
11.3. Aspectos de conocimiento incompleto.....	42
11.4. Recomendaciones sobre el manejo de la enfermedad microvascular en la diabetes.....	43
12. Atención centrada en el paciente	43
12.1. Aspectos generales	43
12.2. Aspectos de conocimiento incompleto	43
12.3. Recomendaciones sobre la atención centrada en el paciente en la diabetes.....	44
Bibliografía	44

Abreviaturas y acrónimos

2hGP: glucosa plasmática a las 2 h poscarga
 ADA: *American Diabetes Association*
 ADP: difosfato de adenosina
 AGE: productos de glucación avanzada
 AGL: ácidos grasos libres
 AIT: accidente isquémico transitorio
 Apo: apolipoproteína
 APT: activador del plasminógeno tisular
 ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides
 ATI: injerto de arteria torácica interna
 AVK: antagonista de la vitamina K
 CABG: cirugía de revascularización coronaria
 CAC: calcio coronario
 CETP: proteína transportadora de ésteres del colesterol
 CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes mellitus, accidente cerebrovascular (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer)
 CHADS₂: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular (doble)
 cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad
 CI: cardiopatía isquémica
 cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad
 COX-1 y 2: ciclooxigenasa 1 y 2
 DM: diabetes mellitus
 DM1: diabetes mellitus tipo 1
 DM2: diabetes mellitus tipo 2
 DPP-4: dipeptidilpeptidasa 4
 EAP: enfermedad arterial periférica
 ECCA: ensayo clínico controlado y aleatorizado
 ECG: electrocardiograma
 ECV: enfermedad cardiovascular
 eNOS: sintasa del óxido nítrico endotelial
 EPC: células progenitoras endoteliales
 FA: fibrilación auricular

FCEV: factor de crecimiento endotelial vascular
 FDA: *Food and Drug Administration*
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 GAA: glucosa alterada en ayunas
 GIK: glucosa-insulina-potasio
 GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1
 GLUT-4: transportador 4 de glucosa
 GP: glucosa plasmática
 GPA: glucosa plasmática en ayunas
 HbA_{1c}: glucohemoglobina
 HDL: lipoproteína de alta densidad
 HR: *hazard ratio*
 HSP: vía de la hexosamina
 IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST
 IC: insuficiencia cardiaca
 ICE: isquemia crítica de las extremidades
 ICP: intervención coronaria percutánea (angioplastia)
 IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina
 IG: intolerancia a la glucosa
 IM: infarto de miocardio
 IMS: isquemia miocárdica silente
 INR: razón internacional normalizada
 IRS-1: sustrato 1 del receptor de insulina
 ITB: índice tobillo-brazo
 LDL: lipoproteína de baja densidad
 LPa: lipoproteína a
 MACCE: eventos cardiacos y cerebrovasculares mayores
 NAC: neuropatía autonómica cardiaca
 NACO: nuevos anticoagulantes orales
 NAPDH: forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
 N-ER: niacina
 NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence* (Reino Unido)
 NNT: número de pacientes que es necesario tratar
 NO: óxido nítrico
 NYHA: *New York Heart Association*
 OMS: Organización Mundial de la Salud
 OR: *odds ratio*
 PA: presión arterial
 PAI-1: inhibidor 1 del activador de plasminógeno
 PI3K: cinasas del fosfatidilinositol 3
 PKC: proteincinasa C
 PPAR α : receptor alfa activado por proliferadores de peroxisoma
 PPAR γ : receptor gamma activado por proliferadores de peroxisoma
 RAGE: receptor de productos avanzados de la glucación
 RI: resistencia a la insulina
 ROS: especies reactivas del oxígeno
 RRR: reducción de riesgo relativa
 SCA: síndrome coronario agudo
 SCORE®: *The European Systematic Coronary Risk Evaluation*
 SF: *stent* farmacológico
 SGLT2: cotransportador-2 de sodio-glucosa
 SM: síndrome metabólico
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
 SR-B: receptor *scavenger* tipo B
 TFG: tasa de filtrado glomerular
 TG: triglicéridos
 TMO: tratamiento médico óptimo
 TRL: lipoproteína rica en triglicéridos
 TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa
 VI: ventrículo izquierdo
 VLDL: lipoproteína de muy baja densidad

1. PREÁMBULO

Por segunda vez, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) unen sus fuerzas para redactar una Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de la diabetes mellitus (DM), la prediabetes y la enfermedad cardiovascular, diseñada para asistir a los clínicos y otros profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones basadas en la evidencia. La conciencia creciente de la estrecha relación biológica entre DM y enfermedad cardiovascular (ECV) ha llevado a estas dos grandes organizaciones a colaborar para generar una guía relevante a sus mutuos intereses, la primera de las cuales se publicó en 2007. Hay quien afirma que se están elaborando demasiadas guías, pero en este campo continuamente cambiante 5 años de desarrollo de ciencia básica y clínica es mucho tiempo; además, se han publicado importantes estudios clínicos en este periodo, lo que ha hecho necesario actualizar las guías previas.

El proceso que se ha seguido para generar esta guía ya se ha descrito previamente y se puede encontrar en: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>. Brevemente, la EASD y la ESC han nombrado unos moderadores para representar a cada organización y dirigir las actividades del Grupo de Trabajo. Se eligió a cada uno de los miembros de acuerdo con su especialidad y su conocimiento para abordar los diferentes aspectos de la guía, por su reputación en el campo y para representar la diversidad que caracteriza la Europa moderna. Cada miembro estuvo de acuerdo en declarar —y actualizar regularmente— cualquier conflicto de intereses, cuyos detalles se encuentran en la *European Heart House* y están disponibles en: <http://www.escardio.org/guidelines>. Los miembros del Grupo de Trabajo suelen preparar sus contribuciones por pares y el desarrollo de la guía se ha hecho siguiendo las recomendaciones de la ESC, utilizando las clases de recomendaciones estándar, que se muestran más abajo, para aportar consistencia a las recomendaciones del comité (tablas 1 y 2).

La redacción inicial y la revisión de los manuscritos tuvo lugar durante las reuniones del Grupo de Trabajo, donde se realizaron revisiones sistemáticas y se tuvo en cuenta los comentarios aportados por el Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica y el Panel de la EASD para la Supervisión de las Guías y las Declaraciones.

Esta guía es el fruto de innumerables horas de trabajo arduo, tiempo aportado de manera voluntaria y entusiasta por los miembros del Grupo de Trabajo, el personal administrativo y los comités de supervisión de ambas organizaciones. Esperamos que este enorme esfuerzo haya generado una guía que aporte un mayor conocimiento de la relación entre estas dos enfermedades complejas, así como una herramienta accesible y útil en el proceso de toma de decisiones clínicas que pueda facilitar y mejorar su manejo.

El objetivo de la elaboración de las Guías de Práctica Clínica no se limita a integrar la investigación más reciente, también es la creación de instrumentos educativos y programas de implementación para las recomendaciones. Para ayudar a la difusión de las guías, se producen versiones reducidas de bolsillo, diapositivas con resúmenes, folletos con los principales mensajes y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Se trata de versiones abreviadas, por

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

lo que, cuando sea necesario, hay que acudir al texto íntegro original, disponible gratuitamente en la página *web* de la ESC.

2. INTRODUCCIÓN

La prevalencia creciente de la DM en todo el mundo ha llevado a una situación en que aproximadamente 360 millones de personas tenían DM en 2011 y de ellas, más del 95% tendría DM tipo 2 (DM2). Se calcula que este número va a aumentar hasta 552 millones en el año 2030 y que alrededor de la mitad de ellos desconocerán su diagnóstico. Además, se calcula que otros 300 millones de personas tienen características que indican riesgo de sufrir DM2 en el futuro, como hiperglucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa (IG), DM gestacional y resistencia a la insulina (RI) en euglucemia¹. La mayoría de los casos nuevos de DM2 ocurren en un contexto de estilo de vida occidental, dietas ricas en grasas y poco ejercicio físico, lo que conduce a aumento de la obesidad, RI, hiperinsulinemia compensadora y, finalmente, insuficiencia de las células beta y DM2. La asociación observada entre riesgo vascular y RI, a menudo denominada síndrome metabólico (SM), ha llevado a pensar que el riesgo cardiovascular aparece precozmente, antes de que se desarrolle la DM2, mientras que la relación estrecha entre hiperglucemia y enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía, neuropatía) indica que este riesgo no se vuelve aparente hasta que aparece una hiperglucemia franca. Estos conceptos ponen de manifiesto la naturaleza progresiva tanto de la DM2 como del riesgo cardiovascular asociado, lo que comporta desafíos específicos en las distintas fases de la vida de una persona con DM. Los efectos de la edad avanzada, las comorbilidades y los problemas asociados con cada grupo específico indican la necesidad de enfocar el riesgo individualizadamente y permitiendo al paciente tener un papel importante en el manejo de su propia enfermedad.

De la misma manera que el mundo en general, y Europa en particular, está cambiando en respuesta a los cambios demográficos y culturales de la sociedad, también varían las formas de presentación de la enfermedad y sus implicaciones. Las regiones de Oriente Medio, la cuenca Asia Pacífico y ciertas zonas de Norteamérica y Sudamérica han experimentado un aumento enorme en la prevalencia de DM en los últimos 20 años, unos cambios que se han reflejado en la población europea durante el mismo periodo. El conocimiento de determinados aspectos asociados con el sexo y la raza y, en particular, de los efectos de la DM en las mujeres —incluidas las influencias epigenéticas e *in utero* de enfermedades no transmisibles— está adquiriendo

Tabla 1
Clases de recomendación

Clases de recomendación	Definición	Denominación propuesta
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

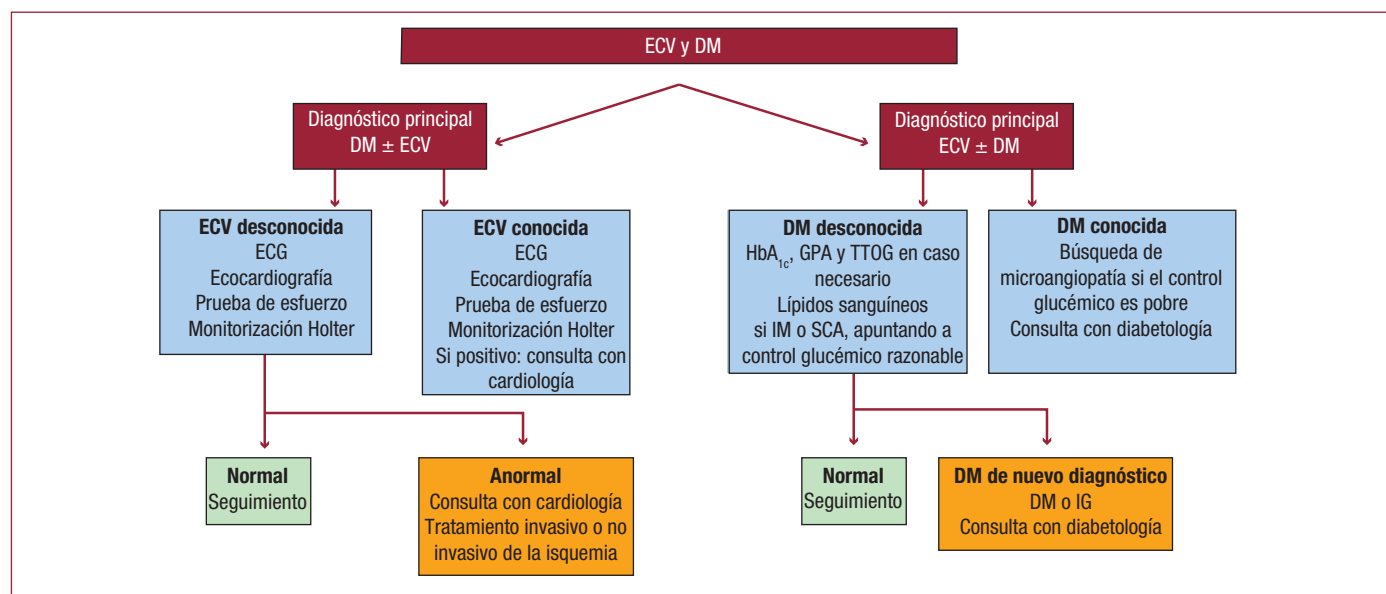


Figura 1. Algoritmo de investigación en el que se destacan los principios para el diagnóstico y manejo de la ECV en pacientes con DM que tienen un diagnóstico primario de DM o de ECV. Lo estudios recomendados deben considerarse según las necesidades individuales y el juicio clínico, no como una recomendación general que deba cumplirse con todos los pacientes. DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; GPA: glucosa plasmática en ayunas; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IG: intolerancia a la glucosa; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

gran importancia. En 2011, se estimaba que tenían DM unos 60 millones de europeos adultos, la mitad de ellos diagnosticados, y los efectos de esta enfermedad en la salud cardiovascular de las personas y sus descendientes representan un desafío de salud pública que los correspondientes organismos están tomando en consideración.

La DM y las ECV se desarrollan en paralelo a ciertas anomalías metabólicas que reflejan y causan cambios en la vasculatura. Más de la mitad de la mortalidad y gran parte de la morbilidad de la población con DM está relacionada con las ECV, lo que hace que los médicos que trabajan en el campo de la DM y la medicina cardiovascular unan sus fuerzas para investigar y manejar estas enfermedades (fig. 1). Al mismo tiempo, esto ha animado a ciertas organizaciones como la ESC y la EASD a trabajar conjuntamente, y la presente guía es reflejo de esta fructífera colaboración.

El principal objetivo de esta guía es proporcionar información del conocimiento actual sobre la manera de prevenir y tratar de manera integral los diversos problemas asociados con los efectos de la DM en el corazón y la vasculatura. Al describir los mecanismos de la enfermedad, esperamos proporcionar una herramienta educativa; al describir las últimas novedades sobre el enfoque terapéutico, esperamos aportar un algoritmo para conseguir la mejor atención médica individualizada posible para los pacientes. Es importante señalar que esta guía está redactada para abordar el manejo de la combinación de ECV (o riesgo de ECV) y DM, no como guías separadas para cada condición. Este aspecto es importante si tenemos en cuenta que los profesionales que tratan a este tipo de pacientes en su práctica diaria suelen tener su mayor experiencia en DM o ECV o en la medicina general. Si se precisa un análisis más detallado de aspectos específicos discutidos en las presentes guías, se puede obtener más información a partir de otras guías específicas publicadas por varias organizaciones profesionales como la ESC, la *European Atherosclerosis Society* y la EASD, por ejemplo, sobre manejo de la enfermedad coronaria aguda, intervenciones coronarias, hiperlipemia o tratamientos de reducción de la glucosa, por mencionar solo algunas.

Ha sido un privilegio para los moderadores haber tenido la oportunidad de desarrollar esta guía a través de un trabajo conjunto con algunos de los más reconocidos expertos en el campo. Queremos extender nuestro agradecimiento a todos los miembros del Grupo de Trabajo que han dedicado su tiempo y su conocimiento, a los evalua-

dores que han contribuido de manera decisiva al manuscrito final y a los miembros de los comités de la ESC y la EASD que han supervisado este proyecto. Finalmente, expresamos nuestra gratitud al equipo de las Guías de la *European Heart House*, en particular a Catherine Després, Veronica Dean y Nathalie Cameron, que han hecho posible que este proceso se desarrolle adecuadamente.

Estocolmo y Leeds, abril de 2014,
Lars Ryden y Peter Grant

3. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

3.1. Definición, clasificación y diagnóstico

La DM es una condición definida por una concentración alta de glucosa en sangre. La clasificación de DM está basada en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *American Diabetes Association* (ADA). Se recomienda utilizar la glucohemoglobina como el test diagnóstico de DM^{7,8}, aunque existe cierta preocupación en cuanto a su sensibilidad para predecir DM, y los valores de HbA_{1c} < 6,5% no excluyen la DM, que puede detectarse mediante la determinación de glucosa⁷⁻¹⁰, tal como se discute más adelante en la sección 3.3. Se han identificado cuatro categorías etiológicas principales de DM: tipo 1 (DM1), DM2, «otras formas específicas» de DM y DM «gestacional» (tabla 3)².

La DM1 se caracteriza por una deficiencia de insulina debida a la destrucción de las células beta pancreáticas, que progresa hacia una deficiencia absoluta de insulina. Típicamente, la DM1 ocurre en personas jóvenes y delgadas que sufren poliuria, sed y pérdida de peso, con propensión a cetosis. No obstante, la DM1 puede aparecer a cualquier edad¹¹, a veces con una progresión lenta. En este último caso, se produce una DM autoinmunitaria latente en adultos (LADA) y se desarrolla dependencia de la insulina en pocos años. Las personas con autoanticuerpos contra las proteínas de las células beta pancreáticas, como la descarboxilasa del ácido glutámico, la proteína tirosinofosfatasa, la insulina o la proteína transportadora de cinc, tienen propensión a adquirir dependencia de la insulina, ya sea de aparición aguda o lentamente progresiva^{12,13}. Los autoanticuerpos que se dirigen a las

Tabla 3

Comparación de los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud de 2006 y la American Diabetes Association de 2003/2011 y 2012.

Diagnóstico/determinación	OMS 2006 ³ /2011 ⁷	ADA 2003 y 2012 ^{5,6}
<i>Diabetes mellitus</i>		
HbA _{1c}	Se puede usar Si determinación $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) Se recomienda	Se recomienda $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)
GPA	$\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl)	$\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl)
2hGP	$\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)	$\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)
<i>IG</i>		
GPA	$< 7,0$ mmol/l (< 126 mg/dl)	$< 7,0$ mmol/l (< 126 mg/dl)
2hGP	$\geq 7,8$ - $< 11,1$ mmol/l (≥ 140 - < 200 mg/dl)	No se requiere Si determinación 7,8-11,0 mmol/l (140-198 mg/dl)
<i>GAA</i>		
GPA	6,1-6,9 mmol/l (110-125 mg/dl)	5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl)
2hGP	Si mide $< 7,8$ mmol/l (< 140 mg/dl)	—

2hGP: glucosa plasmática a las 2 h poscarga; GAA: glucosa alterada en ayunas; GPA: glucosa plasmática en ayunas; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IG: intolerancia a la glucosa.

células beta pancreáticas son un marcador de DM1, aunque no son detectables en todos los pacientes y disminuyen con la edad. En comparación con otras etnias y grupos geográficos, la DM1 es más común entre los caucásicos¹⁴.

La DM2 se caracteriza por una combinación de RI y fallo de las células beta, asociada a obesidad (típicamente de distribución abdominal) y estilo de vida sedentario, importantes factores de riesgo de DM2. La RI y la alteración de la secreción de insulina de la primera fase que causa hiperglucemia posprandial son características de la fase inicial de la DM2. Esto se sigue de una respuesta disminuida de insulina de segunda fase e hiperglucemia persistente en ayunas^{15,16}. La DM2 se desarrolla típicamente en la segunda mitad de la vida y afecta a más del 90% de los adultos con DM. Sin embargo, con el aumento de la obesidad entre los jóvenes y en poblaciones no europeas, existe una tendencia hacia una disminución de la edad de inicio.

La DM gestacional se desarrolla durante el embarazo. Después del parto, en la mayoría de los casos se produce un retorno al estado euglicémico, pero persiste un riesgo elevado de sufrir DM2 franca en el futuro. Un metanálisis ha descrito que la posterior progresión a DM está considerablemente aumentada después de la DM gestacional¹⁷. Un estudio clínico canadiense de gran tamaño ha descrito que la probabilidad de sufrir DM después de una DM gestacional es del 4% a los 9 meses del parto y el 19% a los 9 años¹⁸.

Otras formas específicas de DM incluyen: a) mutaciones genéticas puntuales que producen formas raras de DM, como la DM del joven que se inicia en la vida adulta; b) la DM secundaria a otras enfermedades (pancreatitis, traumatismos o cirugía de páncreas), y c) DM inducidas por fármacos o sustancias químicas.

Los trastornos del metabolismo de la glucosa, glucosa alterada en ayunas (GAA) e IG, a menudo conocidas como «prediabetes», reflejan la historia natural de la progresión desde la normoglucemia a la DM2. Es habitual que en estos casos se produzca una oscilación entre diferentes estados glucémicos, tal como se espera cuando la variable continua glucosa plasmática está dicotomizada. La IG solo se puede reconocer a partir de los resultados de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG): glucosa a las 2 h poscarga (2hGP) $\geq 7,8$ y $< 11,1$ mmol/l (≥ 140 y < 200 mg/dl). Se realiza un TTOG por la mañana después de una noche en ayunas (8-14 h). Se debe tomar una muestra de sangre antes de ingerir, en 5 min, 75 g de glucosa disuelta en 250-300 ml de agua y otra muestra de sangre después de 120 min (es importante tener en cuenta que la prueba se inicia cuando el paciente empieza a beber).

Los criterios clínicos actuales están definidos por la OMS y la ADA^{3,8}. Los criterios de la OMS se basan en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la 2hGP. Se recomienda el uso del TTOG en ausencia de hiper-

glucemia franca³. La ADA fomenta el uso de la HbA_{1c}, la GPA y el TTOG, en este orden⁸. El argumento para usar GPA o HbA_{1c} sobre 2hGP se basa fundamentalmente en su factibilidad. Las ventajas y desventajas del uso de la prueba de glucosa y la prueba de la HbA_{1c} se resumen en un informe de la OMS de 2011⁷ y siguen siendo objeto de debate (véase la sección 3.3). Los criterios diagnósticos adoptados por la OMS y la ADA (tabla 3) para valores de hiperglucemia intermedios son similares para la IG, pero difieren en la GAA. El umbral más bajo de la ADA para la GAA es de 5,6 mmol/l (101 mg/dl)⁸, mientras que la OMS recomienda el punto de corte original de 6,1 mmol/l (110 mg/dl)³.

Para estandarizar las determinaciones de glucosa, se han recomendado las determinaciones en plasma venoso^{3,8}. Las determinaciones basadas en sangre venosa total tienden a dar resultados de 0,5 mmol/l (9 mg/dl) más bajos que los valores plasmáticos. Debido a que la sangre capilar a menudo se usa para medir la eficacia del tratamiento, es importante subrayar que los valores capilares pueden diferir más de los valores plasmáticos después de la poscarga que en la fase de ayuno. Por lo tanto, un estudio comparativo reciente indica que los puntos de corte para DM, GAA e IG difieren cuando según se use sangre venosa o sangre capilar, tal como se indica en la tabla 4¹⁹.

La clasificación depende de si solo se determina la GPA o se combina con 2hGP. Una persona con GAA puede tener IG o incluso DM si se investiga con un TTOG. Una GPA normal refleja capacidad para mantener una secreción insulínica basal adecuada, junto con una sensibilidad hepática a la insulina suficiente para controlar la liberación de glucosa hepática. Un valor de glucosa poscarga dentro de la normalidad requiere una correcta respuesta secretora de insulina y una sensibilidad adecuada a la insulina en los tejidos periféricos. Es importante tener en cuenta el método analítico a la hora de interpretar

Tabla 4

Puntos de corte para el diagnóstico de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa y glucosa alterada en ayunas, basadas en muestras de sangre diferentes del plasma venoso estándar recomendado

Diagnóstico	Plasma venoso*, mmol/l (mg/dl)	Sangre venosa, mmol/l (mg/dl)	Sangre capilar, mmol/l (mg/dl)
GAA-GA	6,1 (110)	5,0 (90)	5,6 (101)
IG-2hG	7,8 (140)	6,5 (117)	7,2 (130)
DM-GA	7,0 (126)	5,8 (104)	6,5 (117)
DM-2hG	11,1 (200)	9,4 (169)	10,3 (185)

2hG: glucosa a las 2h poscarga; DM: diabetes mellitus; GA: glucosa en ayunas; GAA: glucosa alterada en ayunas; IG: intolerancia a la glucosa.

*Estándar.

las muestras. Esto se aplica tanto a la determinación de glucosa como a la de HbA_{1c}.

3.2. Epidemiología

Las estimaciones generales de la *International Diabetes Federation* para 2011 (tabla 5) indican que 52 millones de europeos de 20 a 79 años de edad tienen DM y que esta cifra va a aumentar a más de 64 millones hacia 2030¹. En 2011, 63 millones de europeos tenían IG. En 2011 murieron 281.000 varones y 317.000 mujeres con DM de todo el mundo, la mayoría por ECV. El gasto sanitario de la DM en Europa fue de alrededor de 75.000 millones de euros en 2011 y se calcula que va a aumentar hasta 90.000 millones hacia 2030.

Uno de los problemas a la hora de diagnosticar DM2 es la ausencia de un único marcador biológico —aparte de la glucosa plasmática posprandial— que pueda diferenciar la GAA, la IG o la DM2 del metabolismo normal de la glucosa. La DM2 se desarrolla después de un largo periodo de RI euglicémica que progresa, junto con el desarrollo de un fallo de las células beta, hacia una DM franca con aumento del riesgo de complicaciones vasculares. La presente definición de DM se basa en la concentración de glucosa con que se produce retinopatía, pero las complicaciones macrovasculares como las enfermedades coronaria, cerebrovascular o arterial periférica aparecen más tempranamente, y cuando se usan los criterios glucémicos actuales suelen estar presentes en el momento de diagnosticarse la DM2. Más del 60% de las personas con DM2 contrae una ECV, una complicación más grave y costosa que la retinopatía. Por lo tanto, el riesgo de ECV debería tener mayor prioridad a la hora de definir los puntos de corte de la hiperglucemia, que deberían reevaluarse según el riesgo de padecer ECV.

El estudio DECODE²⁰ (fig. 2) ha aportado información sobre los trastornos del metabolismo de la glucosa en la población europea. El escaso número de datos sobre HbA_{1c} en esta población indica la existencia de discrepancias importantes en relación con los resultados del TTOG²¹, aunque esto no se ha confirmado en el estudio DETECT-2²², tal como se discute en la sección 3.3. Entre los europeos, la prevalencia de DM aumenta con la edad en ambos sexos. Así, menos del 10% de las personas de menos de 60 años, un 10-20% de las de 60-69 años y un 15-20% de los mayores de 70 años tenían DM

Tabla 5

Carga de diabetes mellitus en Europa en 2011 y predicciones para 2030¹

Variable	2011	2030
<i>Población total (millones)</i>	896	927
<i>Adultos (20-79 años) (millones)</i>	651	670
<i>DM (20-79 años)</i>		
Prevalencia europea, %	8,1	9,5
Número con DM (millones)	52,6	64,0
<i>IG (20-79 años)</i>		
Prevalencia regional, %	9,6	10,6
Número con IG (millones)	62,8	71,3
<i>DM1 en niños (0-14 años)</i>		
Número con DM1 (miles)	115,7	—
Número de nuevos diagnósticos (miles)	17,8	—
<i>Mortalidad por DM (20-79 años)</i>		
Número de muertes, varones (miles)	281,3	—
Número de muertes, mujeres (miles)	316,5	—
<i>Gasto sanitario debido a DM (20-79 años, Europa)</i>		
Gasto total (miles de millones de euros)	75,1	90,2

DM: diabetes mellitus; IG: intolerancia a la glucosa.

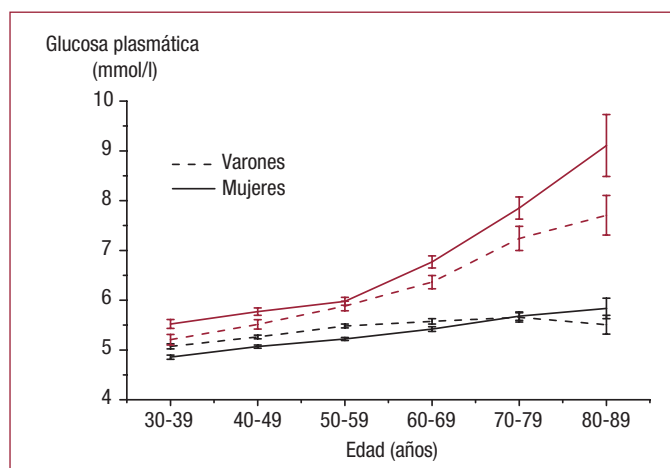


Figura 2. Concentración media de glucosa plasmática en ayunas (GPA) (las dos líneas inferiores) y glucosa plasmática a las 2 h poscarga (2hGP) (las dos líneas superiores) (intervalos de confianza del 95% mostrados por las barras verticales) en 13 cohortes poblacionales europeas incluidas en el estudio DECODE²⁰. La 2hGP media aumenta especialmente después de los 50 años de edad. Las mujeres tienen una concentración media de 2hGP significativamente superior que los varones, una diferencia que se hace más pronunciada por encima de los 70 años de edad. La GPA media aumenta solo ligeramente con la edad.

previamente conocida, y se han detectado proporciones similares de DM asintomática²⁰ a partir de chequeos generales. Esto significa que el riesgo de DM a lo largo de la vida es de un 30-40% en las poblaciones europeas. De manera parecida, la prevalencia de IG aumenta linealmente desde el 15% aproximadamente en adultos hasta un 35-40% de los europeos de edad avanzada. Incluso la HbA_{1c} aumenta con la edad en ambos sexos²³.

3.3. Búsqueda de los trastornos del metabolismo de la glucosa

La DM2 no produce síntomas específicos durante muchos años, lo que explica que aproximadamente la mitad de los casos de DM2 queden sin diagnóstico^{20,23}. No se recomienda realizar pruebas de glucosa sanguínea a la población para determinar el riesgo cardiovascular debido a la falta de evidencia que confirme que el pronóstico de la ECV relacionada con DM2 pueda mejorarse con la detección y el tratamiento precoces^{24,25}. El cribado de la hiperglucemia con el objeto de determinar el riesgo cardiovascular se debe dirigir, por lo tanto, a individuos de alto riesgo. El estudio ADDITION ha proporcionado evidencia de que el riesgo de padecer eventos cardiovasculares es bajo para las personas con DM2 detectadas mediante cribado. No obstante, el cribado puede facilitar la reducción de riesgo de ECV y la detección precoz puede beneficiar contra la progresión de la enfermedad microvascular, lo que puede hacer que el cribado de DM2 sea beneficioso²⁶. Además, hay interés en identificar a las personas con IG, ya que la mayoría de ellas va a progresar a DM2, y esta progresión puede retrasarse con intervenciones sobre el estilo de vida²⁷⁻³¹. El diagnóstico de DM se ha basado tradicionalmente en las cifras de glucosa en sangre, que se relacionan con el riesgo de sufrir enfermedad microvascular (más que macrovascular). El estudio DETECT-2 ha analizado los resultados de 44.000 personas de nueve estudios en cinco países²². Este estudio concluye que la HbA_{1c} > 6,5% (48 mmol/l) y la GPA > 6,5 mmol/l (117 mg/dl) juntas proporcionan una mejor discriminación que el punto de vista —adoptado por la ADA⁶ y la OMS⁷— de que, para la población general, la HbA_{1c} > 6,5% es diagnóstica de DM, pero que cuando la HbA_{1c} está en un 6,0-6,5%, se debe realizar determinación de GPA para establecer el diagnóstico. Existen dudas en relación con esta posición, tal como han revisado extensamente Hare et al³². Puede haber problemas relacionados con la gestación, síndrome del

ovario poliquístico³³, hemoglobinopatías y enfermedad aguda, que reducen su uso en estas circunstancias. Además, la probabilidad de obtener falsos negativos, en comparación con el TTOG, es considerable cuando se intenta detectar DM midiendo únicamente la GPA o la HbA_{1c} en la población asiática³⁴. Un estudio realizado en sujetos españoles de alto riesgo, es decir > 12/26 puntos de acuerdo con el estudio FINDRISC, ha revelado que el 8,6% de los casos tenía DM2 no diagnosticada mediante TTOG, mientras que solo el 1,4% tenía HbA_{1c} > 6,5%, lo que indica la necesidad de evaluar el uso de la HbA_{1c} como la prueba diagnóstica principal en poblaciones específicas⁹. Sigue siendo controvertido el enfoque basado en el uso de la HbA_{1c} para detectar DM no diagnosticada en el contexto de la enfermedad coronaria y el manejo del riesgo cardiovascular^{7-10,32}, aunque los defensores argumentan que la HbA_{1c} en la franja del 6,0-6,5% requiere aconsejar sobre cambios en el estilo de vida y controlar los factores de riesgo individuales únicamente y que la información adicional aportada por la 2hGP no altera este tipo de manejo.

Los enfoques para la detección precoz de DM2 y otras anomalías del metabolismo de la glucosa son: a) medir la GP o la HbA_{1c} para determinar de manera explícita la prevalencia de DM2 y la deficiencia en la regulación de glucosa; b) utilizar las características demográficas y clínicas y las pruebas de laboratorio previas para determinar la probabilidad de DM2, y c) recoger datos a partir de cuestionarios para tener información sobre la existencia de factores de riesgo etiológicos de DM2. Las dos últimas aproximaciones dejan ambiguo el estado glucémico actual y es necesario realizar pruebas de glucemia en los tres enfoques, para definir con precisión si hay DM2 u otras anomalías del metabolismo de la glucosa. Sin embargo, los resultados de este cribado de primer nivel tan sencillo pueden reducir significativamente el número de personas que tienen que someterse a pruebas adicionales de glucemia y de otros factores de riesgo de ECV. La segunda opción está especialmente indicada para casos de ECV preexistente y mujeres que ya han tenido una DM gestacional, mientras que la tercera opción es más adecuada para la población general y también para las personas con sobrepeso/obesas.

Se han desarrollado diversos índices de riesgo de sufrir DM. La mayoría de ellos funciona bien y no importa cuál se utilice, tal como se subraya en una revisión sistemática reciente³⁵. El índice de riesgo The FINnish Diabetes Risk Score (www.diabetes.fi/english) es el más utilizado para el cribado de riesgo de DM en Europa (fig. 3).

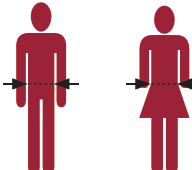
Esta herramienta, disponible en casi todas las lenguas europeas, predice el riesgo de DM2 —incluidas la DM asintomática y la IG— a 10 años con una precisión del 85%^{36,37}. Se ha validado en la mayoría de las poblaciones europeas. Es necesario separar a los sujetos en tres escenarios diferentes: a) la población general; b) personas con trastornos asumidos (p. ej, obesos, hipertensos o con historia familiar de DM), y c) pacientes con ECV prevalente. Para la población general y las personas con trastornos asumidos, la estrategia de cribado adecuada es empezar con un índice de riesgo de DM e investigar a los sujetos que tengan un valor elevado con TTOG o una combinación de HbA_{1c} y GPA^{36,37}. En pacientes con ECV, no es necesario un índice de riesgo de DM, pero está indicado el TTOG cuando la HbA_{1c} o la GPA no sean concluyentes, ya que a menudo la gente que pertenece a este grupo puede tener DM que se pone de manifiesto únicamente por la elevación de la 2hGP³⁸⁻⁴¹.

3.4. Trastornos del metabolismo de la glucosa y enfermedad cardiovascular

Tanto la DM2 como otros trastornos del metabolismo de la glucosa son factores de riesgo de ECV. La evidencia más convincente de esta asociación la ha aportado el estudio colaborativo DECODE, que ha analizado varias cohortes europeas que tenían datos sobre el TTOG basal⁴²⁻⁴⁴. En este estudio se observó un aumento de la mortalidad en pacientes con DM e IG, identificada por 2hGP, pero no en sujetos con GAA. Un valor elevado de 2hGP predijo la mortalidad de

Formulario de evaluación del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 Marca la alternativa correcta y suma tus puntos

1. Edad 0 p. Menos de 45 años 2 p. 45-54 años 3 p. 55-64 años 4 p. Más de 64 años	2. Índice de masa corporal 0 p. < 25 1 p. 25-30 3 p. > 30	3. Perímetro de la cintura medido por debajo de las costillas (normalmente a la altura del ombligo) VARONES 0 p. < 94 cm 3 p. 94-102 cm 4 p. > 102 cm MUJERES < 80 cm 80-88 cm > 88 cm	6. ¿Alguna vez has tomado regularmente medicación antihipertensiva? 0 p. No 2 p. Sí	7. ¿Alguna vez te han encontrado alta la glucosa sanguínea (p. ej., en una exploración médica, una enfermedad o embarazo)? 0 p. No 5 p. Sí	8. ¿Se ha diagnosticado diabetes (tipo 1 o tipo 2) a algún familiar o pariente próximo? 0 p. No 3 p. Sí: abuelo, tía, tío o primo hermano (pero no padres, hermano, hermana o hijo) 5 p. Sí: padres, hermano, hermana o hijo
-----------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



4. ¿Realizas actividad física diariamente durante por lo menos 30 min en el trabajo y/o en tu tiempo de ocio (incluida la actividad diaria normal)?
0 p. Sí
2 p. No

5. ¿Con qué frecuencia consumes verduras, frutas o cereales?
0 p. Cada día
1 p. No todos los días

Puntuación total de riesgo

El riesgo de contraer diabetes tipo 2 en los próximos 10 años es

< 7 Bajo: se calcula que 1/100 sufrirá la enfermedad

7- 11 Ligeramente elevado: se calcula que 1/25 sufrirá la enfermedad

12-14 Moderado: se calcula que 1/6 sufrirá la enfermedad

15-20 Alto: se calcula que 1/3 sufrirá la enfermedad

> 20 Muy alto: se calcula que 1/2 sufrirá la enfermedad

Figura 3. FINnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) para evaluar el riesgo a 10 años de diabetes mellitus tipo 2 en adultos (modificado de Lindstrom et al³⁶, disponible en: www.diabetes.fi/english).

cualquier causa y la mortalidad de causa cardiovascular después de ajustar por otros FRCV mayores, mientras que la GPA sola no fue predictora una vez tomado en cuenta el valor de 2hGP. El exceso de mortalidad cardiovascular en la población se observó en sujetos con IG, especialmente aquellos con GPA normal⁴⁴. La asociación entre 2hGP y mortalidad fue lineal, pero esta relación no se observó con la GPA (fig. 4).

Diversos estudios han demostrado que el aumento de HbA_{1c} se asocia a un aumento del riesgo de ECV⁴⁵⁻⁴⁷. Los estudios que han comparado los tres parámetros glucémicos —GPA, 2hGP y HbA_{1c}— simultáneamente para la mortalidad y el riesgo de ECV han revelado que la asociación es más fuerte con 2hGP y que el riesgo observado con GPA y HbA_{1c} deja de ser significativo después de controlar el efecto de 2hGP^{48,49}.

Las mujeres a las que se diagnostica por primera vez DM2 tienen un riesgo relativo de muerte de causa cardiovascular más elevado que los varones^{20,50-52}. Una revisión que ha analizado el impacto del sexo en la ocurrencia de mortalidad por ECV ha descrito que el riesgo relativo general (el cociente riesgo en mujeres/riesgo en varones) fue 1,46 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,21-1,95) en sujetos con DM y 2,29 (IC95%, 2,05-2,55) en sujetos sin DM, lo que indica que el bien conocido diferencial debido al sexo en cuanto a riesgo coronario está reducido en la DM⁵³. Un metanálisis de 37 estudios de cohorte prospectivos (n = 447.064 pacientes con DM) dirigido a calcular el riesgo relacionado con el sexo de tener enfermedad coronaria fatal ha descrito mayor mortalidad entre los pacientes con DM que entre aquellos sin ella (el 5,4 y el 1,6% respectivamente)⁵⁴. El riesgo relativo o *hazard ratio* (HR) entre sujetos con y sin DM fue significativamente más elevado entre las mujeres (HR = 3,50; IC95%, 2,70-4,53) que entre los varones (HR = 2,06; IC95%, 1,81-2,34). Por lo tanto, la diferencia debida al sexo en cuanto al riesgo cardiovascular observada en la población general es mucho menor entre las personas con DM, por motivos que siguen sin escl-

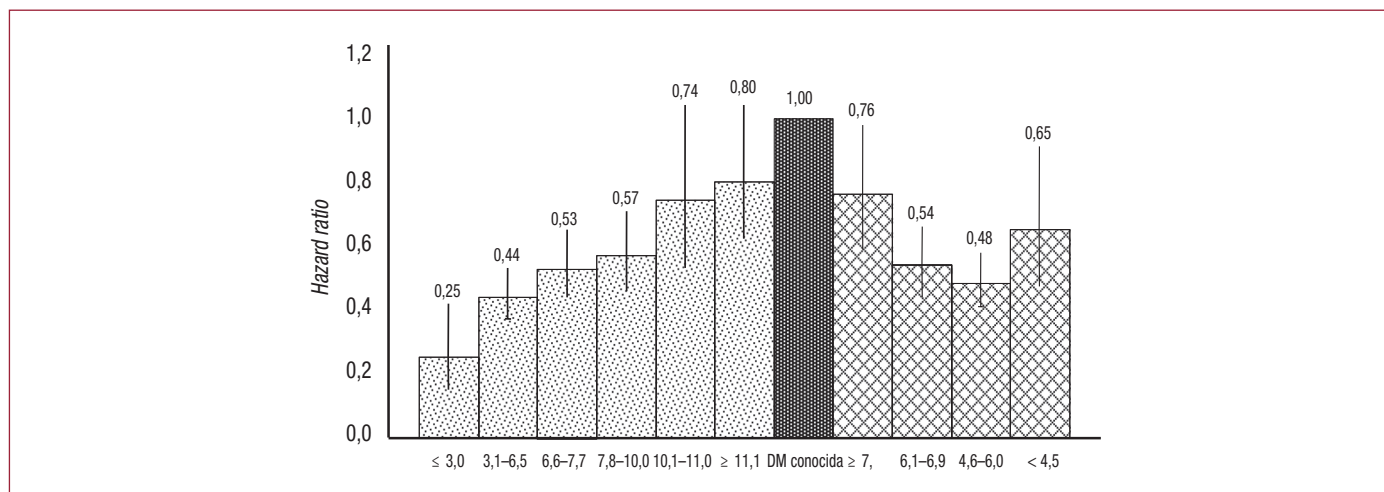


Figura 4. Hazard ratio y sus intervalos de confianza del 95% (barras verticales) de la mortalidad por ECV para los intervalos de GPA (barras rayadas) y 2hGP (barras punteadas), usando la DM previamente diagnosticada (barra oscura) como categoría de referencia. Los resultados están ajustados por edad, sexo, cohorte, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaquismo (adaptado del estudio DECODE^{42,43}). DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; GPA: glucosa plasmática en ayunas.

recerse. Un estudio británico reciente, HOMA-IR, ha revelado una mayor influencia adversa de la DM *per se* en la adiposidad y la presión arterial (PA), los lípidos, la disfunción endotelial y la inflamación sistémica en las mujeres, en comparación con los varones, que puede contribuir a este aumento del riesgo relativo de enfermedad coronaria⁵⁵. Además, parece ser que las mujeres tienen que tener mayor sobrepeso que los varones —y, por lo tanto, sufrir mayores cambios en su estado de riesgo— para que se desarrolle DM⁵⁶.

3.5. Cómo retrasar la conversión a diabetes mellitus tipo 2

Los malos hábitos dietéticos y un estilo de vida sedentario tienen gran importancia en el desarrollo de la DM^{57,58}. Tal como se ha revisado en las guías europeas basadas en la evidencia sobre prevención de la DM²⁹, los estudios clínicos aleatorizados demuestran que una modificación en el estilo de vida, basada en una pérdida de peso moderada y un aumento de la actividad física, previene o retrasa la progresión en sujetos de alto riesgo con IG. Por lo tanto, cuando haya alto riesgo de DM2 o IG establecida, se debe dar consejo sobre cuáles son los hábitos de vida más adecuados (tabla 6). Recientemente se ha desarrollado un *kit* que incluye consejos prácticos por personal sanitario⁶⁰. La aparentemente menor reducción de riesgo observada en los estudios clínicos indios y chinos se debe a una mayor incidencia de DM2 en esas poblaciones, aunque la reducción de riesgo absoluta es sorprendentemente parecida en todos los estudios: aproximadamente 15-20 casos cada 100 personas-año. Se ha calculado que la intervención sobre el estilo de vida tiene que llevarse a cabo en 6,4 sujetos de alto riesgo durante una media de 3 años para prevenir 1 caso de DM. Así pues, se puede considerar que este tipo de intervención es muy eficiente³¹. El seguimiento de 12 años de pacientes varones con IG que participaron en el *Malmö Feasibility Study*⁶¹ ha revelado que la mortalidad por cualquier causa entre los varones del grupo que recibió una intervención sobre el estilo de vida era menor (y similar a la de los varones con tolerancia a la glucosa normal) que la de los varones que recibieron un «manejo habitual» (6,5 frente a 14,0/1.000 personas-año; $p = 0,009$). En el estudio chino *Da Qing*, los participantes con IG que pertenecían al grupo de intervención sobre el estilo de vida durante 6 años, al cabo de 20 años presentaron una reducción persistente en la incidencia de DM2 y una reducción no significativa del 17% en la mortalidad por ECV, comparados con los participantes del grupo control⁶². Además, la incidencia ajustada de retinopatía grave fue un 47% más baja en el grupo de intervención que en el grupo control, lo que se inter-

pretó como un efecto relacionado con la reducción de la incidencia de DM2⁶³. En un seguimiento de 7 años del estudio finlandés DPS²⁷, se produjo una reducción marcada y persistente de la incidencia de DM2 entre los sujetos que participaron en el grupo de intervención sobre el estilo de vida (durante un periodo medio de 4 años). En el seguimiento a 10 años no hubo diferencias entre el grupo que recibió intervención y el grupo control en cuanto a la mortalidad total y la incidencia de ECV, pero los participantes del estudio DPS que tenían IG basal presentaron tasas de mortalidad por cualquier causa y mortalidad por ECV menores que una cohorte finlandesa basada en la población de sujetos que tenían IG⁶⁴. En el seguimiento a 10 años del *US Diabetes Prevention Programme Outcomes Study*, la incidencia de DM2 en el grupo que recibió intervención sobre el estilo de vida se mantuvo más baja que en el grupo control⁶⁵.

3.6. Recomendaciones sobre el diagnóstico de los trastornos del metabolismo de la glucosa

Diagnóstico de los trastornos del metabolismo de la glucosa

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda que el diagnóstico de diabetes se base en la HbA _{1c} y la GPA en ayunas o en el TTOG si existen dudas	I	B	2-5,8,10
Se recomienda usar el TTOG para diagnosticar la IG	I	B	2-5,8,10
Se recomienda iniciar la búsqueda de posible DM en personas con ECV con HbA _{1c} y GPA y añadir TTOG si la HbA _{1c} y la GPA no son concluyentes	I	A	36-41
Se debe prestar una atención especial a la aplicación de medidas preventivas en mujeres con trastornos del metabolismo de la glucosa	IIa	C	—
Se recomienda que las personas con riesgo elevado de DM2 reciban asesoramiento adecuado sobre cambios en su estilo de vida para reducir el riesgo de DM	I	A	59,60

DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; GPA: glucosa plasmática en ayunas; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IG: intolerancia a la glucosa; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

Tabla 6
Prevención de la diabetes mellitus tipo 2 mediante intervenciones sobre el estilo de vida: evidencia

Estudio	Intervención	Pacientes, n	Seguimiento (años)	RRR ^a , %
Estudio Da-Qing China ⁶²	Dieta	130	6	31
	Ejercicio	141		46
	Dieta + ejercicio	126		42
	Control	133		
Diabetes Prevention Study Finlandia ²⁷	Dieta + actividad física	265	3,2	58
	Control	157		
<i>US Diabetes Prevention Program Outcomes Study</i>				
Estados Unidos ²⁸	Dieta + actividad física	1.079	2,8	58
	Metformina	1.073		31
	Placebo	1.082		
<i>Indian Diabetes Prevention Program</i>				
India ³¹	Estilo de vida	133	2,5	29
	Metformina	133		26
	Estilo de vida + metformina	129		28
	Control	136		
Japanese trial in men with IGT Japón ⁶	Dieta + ejercicio	102	4	67
	Control	356		
Study on lifestyle-intervention and IGT. Estudio de Maastricht Países Bajos ²⁹	Dieta + actividad física	74	3	58
	Control	73		
European Diabetes Prevention Study Reino Unido ³⁰	Dieta + actividad física	51	3,1	55
	Control	51		
Zensharen ^b Study Japón ³¹	Dieta + actividad física	330	3	44
	Control	311		

IGT: intolerancia a la glucosa; RRR: reducción del riesgo relativa.

^aLos números de reducción absoluta del riesgo tienen valor añadido, pero no puede mostrarse debido a que esta información está ausente en varios de los estudios.

^bEl estudio Zensharen incluyó a sujetos con glucosa alterada en ayunas, mientras que los otros estudios han incluido a sujetos con intolerancia a la glucosa.

4. BASES MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES MELLITUS

4.1. El continuo cardiovascular en la diabetes mellitus

La DM2 se caracteriza por un largo tiempo de RI, hiperinsulinemia compensadora y grados variables de elevación de la GP, asociados con aumento del riesgo cardiovascular y de aparición de enfermedad macrovascular antes del diagnóstico (fig. 5). La alteración glucometa-

bólica precoz se caracteriza por una disminución progresiva de la sensibilidad a la insulina y un aumento de la concentración de glucosa que permanece por debajo del umbral necesario para el diagnóstico de DM2, un estado conocido como IG.

Los mecanismos fisiopatológicos en que se apoya el concepto de «continuo glucémico» a través del espectro de GAA, IG, DM y ECV se tratan en las siguientes secciones. La aparición de ECV en sujetos con RI es un proceso progresivo, caracterizado por disfunción endotelial precoz e inflamación vascular que conducen a la movilización de monoci-

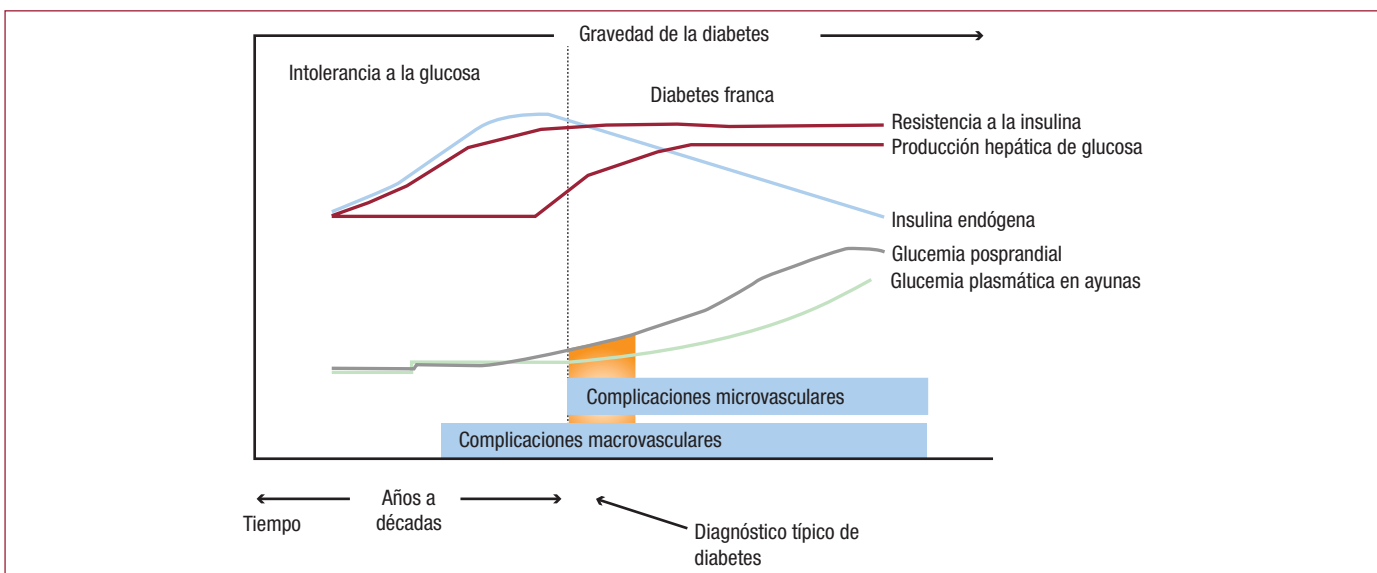


Figura 5. Continuo glucémico y enfermedad cardiovascular.

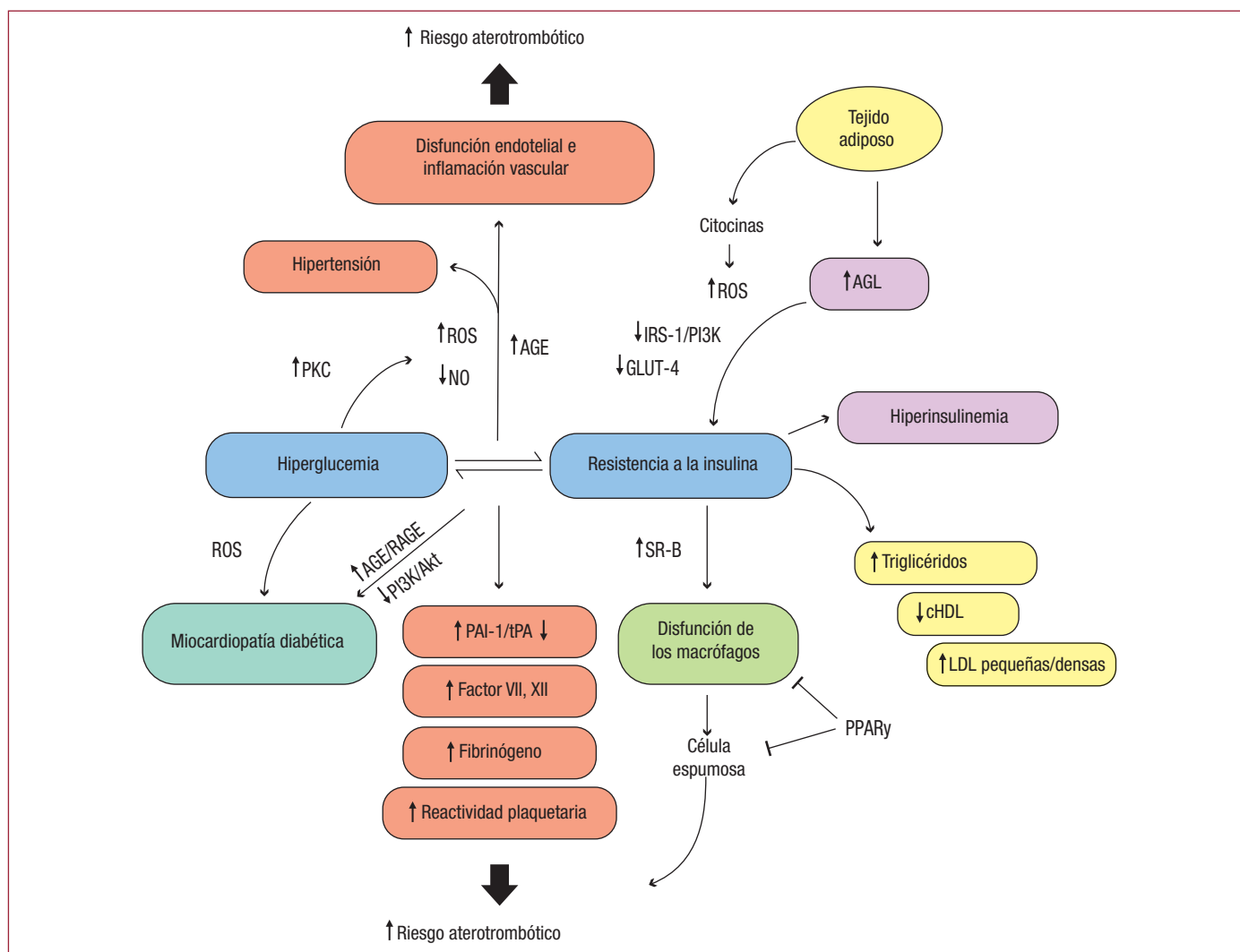


Figura 6. Hiperglucemia, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. AGE: productos de glucación avanzada; AGL: ácidos grasos libres; APT: activador del plasminógeno tisular; cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; GLUT-4: transportador 4 de glucosa; LDL: partículas de lipoproteínas de baja densidad; NO: óxido nítrico; PAI-1: inhibidor 1 del activador de plasminógeno; PI3K: cinasas del fosfatidilinositol 3; PKC: proteínas C; PPAR γ : receptor gamma activado por proliferadores de peroxisoma; RAGE: receptor de productos avanzados de la glucación; ROS: especies reactivas del oxígeno; SR-B: receptor *scavenger* tipo B.

tos, la formación de células espumosas y el posterior desarrollo de estrías grasas. A lo largo de muchos años, estos fenómenos favorecen la formación de placas ateroscleróticas, las cuales, en presencia de un entorno inflamatorio aumentado, se convierten en placas inestables y se rompen, lo que promueve la formación de trombos oclusivos. Los ateromas de las personas con DM tienen más lípidos, cambios inflamatorios y trombos que los de aquellos sin DM. Estos cambios ocurren en un periodo de 20-30 años y se producen en paralelo a una serie de anomalías moleculares observadas en sujetos con RI no tratada y DM2.

4.2. Fisiopatología de la resistencia a la insulina en la diabetes mellitus tipo 2

La RI tiene un papel importante en la fisiopatología de la DM2 y la ECV, y tanto los factores genéticos como los ambientales facilitan su desarrollo. Más del 90% de las personas con DM2 son obesas⁶⁷ y la liberación de ácidos grasos libres (AGL) y citocinas desde el tejido adiposo disminuye la sensibilidad a la insulina (fig. 6). En el músculo esquelético y el tejido adiposo, la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) inducida por los AGL impide la activación del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1) y de la señalización por PI3K-Akt, lo que produce una regulación a la baja del transportador 4 de glucosa (GLUT-4) sensible a la insulina^{68,69}.

4.3. Disfunción endotelial, estrés oxidativo e inflamación vascular

La disminución inducida por AGL de la vía de señalización de PI3K impide la activación de Akt y la fosforilación de la sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS) en la Ser¹¹⁷⁷, lo que produce una disminución de la síntesis de NO, disfunción endotelial⁷⁰ y remodelado vascular (aumento del grosor intímomédial), importantes predictores de ECV (fig. 6)^{71,72}. A su vez, la acumulación de ROS activa el factor de transcripción NF- κ B, lo que produce un aumento de la expresión de moléculas de adhesión inflamatorias y citocinas⁶⁹. La RI crónica estimula la secreción pancreática de insulina, lo que da lugar a un fenotipo complejo que incluye disfunción progresiva de las células beta⁶⁸, disminución de la concentración de insulina y aumento de la GP. La evidencia respalda el concepto de que la hiperglucemia disminuye aún más la disponibilidad del NO producido en el endotelio y afecta a la función endotelial por diversos mecanismos, muchos de ellos relacionados con el exceso de producción de ROS (fig. 6)⁷³. La cadena mitocondrial de transporte electrónico es una de las primeras dianas de la glucosa elevada, lo que produce un aumento neto de la formación de anión superóxido (O₂⁻). Además, se produce un incremento adicional de la producción de O₂⁻ debido a la formación de un círculo vicioso secundario a la activación inducida por ROS de la proteínas C (PKC)⁷⁴.

La activación de la PKC por la glucosa induce un aumento de la expresión de la oxidasa de NADPH, del adaptador mitocondrial p66Shc y de la ciclooxigenasa (COX) 2, así como de la producción de tromboxano, y una disminución de la liberación de NO (fig. 6)⁷⁵⁻⁷⁷. Los ROS mitocondriales, a su vez, activan cascadas de señalización involucradas en la patogenia de las complicaciones cardiovasculares, como el flujo de polioliol, los productos de glucación avanzada (AGE) y sus receptores (RAGE), la PKC y la vía de la hexosamina (HSP) (fig. 6). Evidencias recientes indican que la generación de ROS inducida por la hiperglucemia está involucrada en la persistencia de la disfunción vascular incluso después de que se normalice la concentración de glucosa. Este fenómeno se ha denominado «memoria metabólica» y puede explicar la progresión de las complicaciones macrovasculares y microvasculares a pesar de un control glucémico estricto de los pacientes con DM. Los cambios epigenéticos derivados de los ROS están especialmente involucrados en este proceso^{74,78}.

4.4. Disfunción de los macrófagos

El aumento en la acumulación de macrófagos que tiene lugar en el tejido adiposo de los obesos se ha reconocido recientemente como uno de los procesos esenciales de la inflamación metabólica y la RI⁷⁹. Además, los macrófagos resistentes a la insulina aumentan la expresión de la forma oxidada del receptor *scavenger* tipo B (SR-B) de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y promueven la formación de células espumosas y aterosclerosis. Estos cambios se pueden revertir por la activación del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisoma (PPAR γ), que aumenta la señalización de la insulina en los macrófagos (fig. 6). En este sentido, parece ser que las alteraciones de los macrófagos proporcionan un enlace celular entre la DM y la ECV aumentando la RI y contribuyendo al desarrollo de estrías grasas y daño vascular.

4.5. Dislipemia aterogénica

La resistencia a la insulina produce un aumento de la liberación de AGL hacia el hígado debido a la existencia de lipólisis. Por lo tanto, el aumento de la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se produce como consecuencia de un incremento de la disponibilidad de sustrato, una disminución de la degradación de apolipoproteína B-100 (ApoB) y un aumento de la lipogénesis. En la DM2 y el SM, estos cambios conducen a un perfil lipídico caracterizado por una concentración elevada de triglicéridos (TG), baja concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y un aumento de lipoproteínas residuales, síntesis de ApoB y partículas de LDL pequeñas y densas (fig. 6)⁸⁰. Este subtipo de LDL desempeña un papel importante en la aterogénesis, ya que es más propenso a la oxidación. Por otra parte, las evidencias recientes indican que el papel protector de las HDL puede perderse en los pacientes con DM2 debido a alteraciones de una parte de la proteína, lo que da lugar a un fenotipo prooxidativo inflamatorio⁸¹. En los pacientes con DM2, la dislipemia aterogénica es un predictor independiente del riesgo cardiovascular, más fuerte que la concentración elevada de TG o la concentración baja de cHDL⁸⁰.

4.6. Coagulación y función plaquetaria

En los pacientes con DM2, la RI y la hiperglucemia contribuyen a la patogenia de un estado protrombótico caracterizado por un aumento de la concentración de inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1), factores VII y XII y fibrinógeno, y una reducción del activador de plasminógeno tisular (APT) (fig. 6)⁸². Entre los factores que contribuyen al aumento del riesgo de eventos coronarios en la DM, la hiperreactividad plaquetaria tiene una relevancia capital⁸³. Existen múltiples mecanismos que contribuyen a la disfunción plaquetaria y afectan a la adhesión, la activación y la agregación de las plaquetas,

fases involucradas en la trombosis. La hiperglucemia altera la homeostasis del Ca²⁺ de las plaquetas produciendo anomalías en su citoesqueleto y estimulando la secreción de factores proagregantes. Además, la activación de glucoproteínas (Ib y IIb/IIIa) y P-selectina inducida por la hiperglucemia y su efecto estimulador de la señalización de P2Y₁₂ son procesos clave que subyacen al riesgo aterotrombótico en la DM1 y 2 (fig. 6).

4.7. Miocardiopatía diabética

En pacientes con DM2, la disminución de la sensibilidad a la insulina predispone a una alteración de la función y la estructura miocárdicas y explica en parte la prevalencia aumentada de la insuficiencia cardíaca (IC) en esta población. La miocardiopatía diabética es una condición clínica diagnosticada cuando ocurre disfunción ventricular en ausencia de aterosclerosis coronaria e hipertensión. Los pacientes con miocardiopatía dilatada de causa desconocida tienen una probabilidad de tener DM un 75% mayor que los controles de la misma edad⁸⁴. La RI disminuye la contractilidad miocárdica debido a una reducción del influjo del Ca²⁺ a través de los canales de Ca²⁺ de tipo L y el intercambio inverso Na²⁺/Ca²⁺. La alteración de la vía de señalización de las fosfatidilinositol 3-cinasas (PI3K)/Akt ulterior a la hiperinsulinemia crónica tiene un papel esencial en la disfunción cardíaca de la DM2⁸⁵.

Junto con la RI, la hiperglucemia contribuye a las anomalías cardíacas funcionales y estructurales a través de la acumulación de ROS, señalización por AGE/RAGE y flujo de hexosamina^{84,86}. La activación de las vías de señalización mediadas por ROS afecta a la circulación coronaria y conduce al desarrollo de hipertrofia miocárdica y fibrosis con rigidez ventricular y disfunción de las cavidades (fig. 6)⁸⁶.

4.8. El síndrome metabólico

El SM se define como un conjunto de factores de riesgo de ECV y DM2, incluidos aumento de la PA, dislipemia (TG elevados y cHDL bajo), aumento de GP y obesidad central. Aunque hay acuerdo en que el SM merece atención, se ha producido un debate intenso en relación con la terminología y los criterios diagnósticos relacionados con su definición⁸⁷. No obstante, la comunidad médica está de acuerdo en que el término SM es adecuado para representar la combinación de múltiples factores de riesgo. Aunque el SM no incluye factores de riesgo establecidos (p. ej., edad, sexo, tabaquismo), los pacientes con SM tienen el doble de riesgo de sufrir ECV y 5 veces más riesgo de DM2.

4.9. Células progenitoras endoteliales y reparación vascular

Las células circulantes derivadas de la médula ósea se han reconocido recientemente como un elemento fundamental de la reparación endotelial. Las células progenitoras endoteliales (EPC), una subpoblación de células madre adultas, están involucradas en el mantenimiento de la homeostasis endotelial y contribuyen a la formación de vasos sanguíneos nuevos. Aunque no están claros los mecanismos por los que las EPC protegen el sistema cardiovascular, la evidencia indica que la reducción de EPC y la disminución de su función son características de la DM1 y 2. Por lo tanto, estas células pueden llegar a convertirse en dianas terapéuticas potenciales para el manejo de las complicaciones vasculares relacionadas con la DM⁸⁸.

4.10. Conclusiones

El estrés oxidativo desempeña un papel crucial en el desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. La acumulación de radicales libres en la vasculatura de los pacientes con DM causa la activación de rutas bioquímicas perjudiciales que conducen a la inflamación vascular y la generación de ROS. Debido a que la carga de riesgo cardiovascular no se suprime mediante el control glucémico

intensivo combinado con un tratamiento multifactorial óptimo, es necesario desarrollar estrategias terapéuticas basadas en los mecanismos. En particular, la inhibición de enzimas clave involucradas en el daño vascular inducido por hiperglucemia o la activación de vías de señalización que mejoren la sensibilidad a la insulina pueden ser enfoques terapéuticos prometedores.

5. EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON GLUCEMIA MAL CONTROLADA

El objetivo de la evaluación del riesgo es clasificar a la población en sujetos en riesgo de ECV bajo, moderado, alto o muy alto, con el fin de intensificar los enfoques preventivos de manera individualizada. La Guía de Práctica Clínica de 2012 sobre prevención de ECV de la *Joint European Society* recomendaba que se debía considerar de muy alto riesgo a los pacientes con DM y al menos un FRCV o daño de un órgano diana y al resto de los pacientes, de alto riesgo⁸⁹. El desarrollo de índices de riesgo que puedan aplicarse de manera general es difícil, porque los factores de confusión asociados a la etnia, diferencias culturales, marcadores metabólicos e inflamatorios y, sobre todo, los índices de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares son diferentes. Todos estos aspectos sirven para subrayar la enorme importancia de manejar a los pacientes con DM de acuerdo con enfoques basados en la evidencia, dirigidos a dianas específicas y hechos a la medida de las necesidades individuales del paciente.

5.1. Índices de riesgo desarrollados para personas sin diabetes

Las ecuaciones de riesgo del estudio de Framingham basadas en edad, sexo, PA, colesterol total, cHDL y tabaquismo, con la DM como variable categórica⁹⁰, se han validado de forma prospectiva en varias poblaciones^{91,92}. En pacientes con DM, los resultados son inconsistentes, pues subestiman el riesgo cardiovascular en la población de Reino Unido y lo sobrestiman en la población española^{93,94}. Los resultados recientes del *Framingham Heart Study* demuestran que los factores de riesgo estándar, incluida la DM medida en condiciones basales, están relacionados con la incidencia de eventos cardiovasculares después de 30 años de seguimiento⁹⁵.

El *European Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE[®]) de enfermedad coronaria fatal y ECV no se desarrolló para aplicarlo a pacientes con DM^{89,93}.

El grupo de estudio DECODE ha desarrollado una ecuación de riesgo de muerte cardiovascular incorporando la tolerancia a la glucosa y la GPA⁹⁶. Este índice de riesgo se ha asociado a un 11% de subestimación del riesgo cardiovascular⁹³.

El esquema de riesgo *Prospective Cardiovascular Münster* (PROCAM)⁹⁷ ha tenido una calibración pobre, con un cociente de eventos observados/previstos de 2,79 para la ECV y 2,05 para la cardiopatía isquémica (CI)⁹⁸.

Las tablas del *Registre Gironí del Cor* (REGICOR)⁹⁹ subestiman el riesgo de ECV cuando se aplican a la población mediterránea (española)⁹⁴.

5.2. Evaluación del riesgo cardiovascular en personas con prediabetes

Los resultados del estudio DECODE han mostrado que la elevación de la 2hGP, pero no de la GPA, ha sido capaz de prever la mortalidad por cualquier causa, ECV y CI tras ajustar por otros FRCV mayores (para más detalles, véase la sección 3.2)^{43,100}.

5.3. Instrumentos de valoración del riesgo desarrollados para personas con diabetes

El índice de riesgo de CI del *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ha tenido buena sensibilidad (90%) en la población de

Reino Unido^{101,102}, pero ha sobrestimado el riesgo en la población española⁹⁴ y ha tenido una especificidad moderada en la población griega¹⁰³. Además, este índice de riesgo se desarrolló antes de la aparición de las estrategias modernas para la prevención de ECV.

El *Swedish National Diabetes Register* (NDR) se ha aplicado a una población sueca homogénea y ha mostrado buena calibración¹⁰⁴.

El *Framingham Study para ictus* solo se ha sometido a validación en un grupo español de 178 pacientes y ha sobrestimado el riesgo^{105,106}.

El UKPDS para accidente cerebrovascular ha subestimado el riesgo de accidente cerebrovascular fatal en una población estadounidense¹⁰⁷.

El *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) es un modelo contemporáneo para la predicción del riesgo cardiovascular desarrollado a partir de la cohorte internacional ADVANCE¹⁰⁸. Este modelo, que incorpora la edad en el momento del diagnóstico, la duración conocida de la DM, el sexo, la presión del pulso, la hipertensión tratada, la fibrilación auricular, la retinopatía, la HbA_{1c}, el cociente albumina:creatinina urinaria y el colesterol no-HDL basal, ha mostrado una discriminación aceptable y buena calibración en la validación interna. La aplicabilidad externa del modelo se ha comprobado en una cohorte independiente de sujetos con DM2, en la que se ha demostrado un grado de discriminación similar.

Un metanálisis reciente ha revisado 17 índices de riesgo, 15 de ellos en poblaciones predominantemente caucásicas (Estados Unidos y Europa) y dos en una población china (Hong Kong). Hay poca evidencia de que el uso de índices de riesgo específicos para DM proporcione una estimación más precisa del riesgo de ECV¹⁰⁹. Los índices de riesgo para la evaluación de DM dan buenos resultados en las poblaciones en que se han desarrollado, aunque es necesario realizar una validación en otras poblaciones.

5.4. Evaluación del riesgo basado en biomarcadores e imagen

El estudio ARIC ha evaluado prospectivamente si la inclusión de la proteína C reactiva o cada uno de otros 18 nuevos factores de riesgo a un modelo básico de riesgo puede mejorar la predicción de la incidencia de ECV en varones y mujeres de mediana edad. Ninguno de estos marcadores nuevos ha mejorado el índice de riesgo¹¹⁰. Un estudio holandés que incluyó a 972 pacientes con DM ha evaluado el índice de riesgo UKPDS basal y la acumulación de AGE en la piel¹¹¹ utilizando autofluorescencia. La inclusión de AGE en la piel al índice de riesgo UKPDS ha dado lugar a una reclasificación del 27% de los pacientes desde el grupo de bajo riesgo al de alto riesgo. La tasa de eventos cardiovasculares a los 10 años fue más elevada en los pacientes con un índice UKPDS > 10% cuando los AGE de la piel estaban por encima de la mediana (el 56 frente al 39%)¹¹². Esta técnica puede convertirse en una herramienta útil en la estratificación del riesgo de DM, pero se necesita más información para poder validarla.

En pacientes con DM2, la albuminuria es un factor de riesgo de eventos cardiovasculares futuros, IC y mortalidad por cualquier causa, incluso después de ajustar por otros factores de riesgo¹¹³. La concentración elevada de segmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) circulante también es un fuerte predictor del exceso de mortalidad cardiovascular y total, independiente de la albuminuria y de los factores de riesgo convencionales¹¹⁴.

La aterosclerosis subclínica, medida a partir de técnicas de imagen del calcio coronario, se ha demostrado superior que los factores de riesgo establecidos para predecir la isquemia miocárdica silente y los resultados clínicos a corto plazo. El calcio coronario y la escintigrafía de perfusión miocárdica tienen efectos sinérgicos en la predicción de eventos cardiovasculares a corto plazo¹¹⁵.

El índice tobillo-brazo¹¹⁶, el grosor intimomedial carotídeo y la detección de placas carotídeas¹¹⁷, la rigidez arterial cuantificada por la velocidad de la onda de pulso¹¹⁸ y la neuropatía autonómica car-

diaca determinada a partir de pruebas estándar de reflejos¹¹⁹ pueden considerarse marcadores cardiovasculares útiles, capaces de añadir valor predictivo a los cálculos de riesgo habituales.

La CI suele ser silente en los pacientes con DM y hasta un 60% de los infartos de miocardio pueden ser asintomáticos y diagnosticarse únicamente a partir del cribado sistemático mediante electrocardiograma (ECG)¹²⁰. La isquemia miocárdica silente (IMS) puede detectarse mediante un ECG de estrés, escintigrafía miocárdica o ecocardiografía de estrés. La IMS afecta a un 20-35% de los pacientes con DM que tienen factores de riesgo adicionales y un 35-70% de pacientes con IMS tienen estenosis coronaria significativa en la angiografía, mientras que en los demás pacientes la IMS puede ser consecuencia de alteraciones de la función del endotelio coronario o de la microcirculación coronaria. La IMS es un factor de riesgo cardiaco mayor, sobre todo cuando se asocia a estenosis coronaria en la angiografía, y el valor predictivo de la IMS y las estenosis coronarias silentes mejora el cálculo de riesgo habitual¹²¹. No obstante, sigue siendo discutible la necesidad de buscar sistemáticamente CI en pacientes asintomáticos. No está recomendado por la ADA, ya que no mejora los resultados mientras se tratan los FRCV¹²². Sin embargo, esta opinión es controvertida y sería necesario definir las características de los pacientes a los que se debería estudiar la presencia de CI¹²³. Se necesita evidencia adicional que respalden la búsqueda de IMS en todos los pacientes de alto riesgo que tengan DM. La búsqueda de CI puede llevarse a cabo en pacientes que tengan un riesgo especialmente elevado, como aquellos con evidencia de enfermedad arterial periférica (EAP) o con un índice de calcio coronario elevado o proteinuria y en sujetos que deseen iniciar un programa de ejercicio vigoroso¹²⁴.

El daño de órganos diana cardiovasculares, como índice tobillo-brazo bajo, aumento del grosor intimomedial carotídeo, rigidez arterial o calcio coronario, neuropatía autonómica cardíaca e IMS, puede ser causa de una parte del riesgo cardiovascular residual que permanece incluso después de controlar los factores de riesgo convencionales. La detección de estos trastornos contribuye a cuantificar el riesgo de manera más precisa, y debería promover un control más intensivo de los factores de riesgo modificables, especialmente un objetivo más estricto del colesterol unido a LDL (cLDL) de < 1,8 mmol/l (~70 mg/dl)¹²⁵. En pacientes con IMS, se puede proponer un tratamiento médico o revascularización coronaria según las necesidades individuales. Sin embargo, es necesario evaluar el coste-efectividad de esta estrategia.

5.5. Aspectos de conocimiento incompleto

- Es necesario averiguar cómo prevenir o retrasar la DM1.
- Es necesario encontrar nuevos biomarcadores y estrategias diagnósticas útiles para la detección precoz de CI en pacientes asintomáticos.
- El conocimiento sobre la predicción del riesgo cardiovascular de los sujetos prediabéticos es pobre.

5.6. Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo cardiovascular en la diabetes

Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo cardiovascular en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe considerar clasificar a los pacientes con DM en muy alto riesgo o alto riesgo de ECV según la presencia de factores de riesgo concomitantes y daño de órganos diana	IIa	C	—
No se recomienda evaluar el riesgo de ECV en pacientes con DM basándose en puntuaciones de riesgo desarrolladas para la población general	III	C	—
Se recomienda calcular la tasa de excreción urinaria de albúmina al estratificar el riesgo de pacientes con DM	I	B	113
Se puede considerar la búsqueda de isquemia miocárdica silente en pacientes diabéticos de alto riesgo seleccionados	IIb	C	—

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

6. PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES

6.1. Estilo de vida

Una declaración científica conjunta de la ADA y la EASD propone el manejo de los hábitos de vida (que incluye dieta saludable, actividad física y abandono del tabaquismo) como la primera medida de prevención y manejo de la DM2, con el objeto de perder peso y reducir el riesgo cardiovascular¹²⁶. Otras organizaciones también recomiendan el enfoque individualizado para la DM2¹²⁷. Una revisión Cochrane reciente ha concluido que los resultados sobre la eficacia de la intervención dietética en la DM2 son escasos y de una calidad relativamente pobre¹²⁸. La declaración de posición de la ADA, «*Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes*», proporciona una revisión más detallada sobre estos temas^{129,130}.

La mayoría de los europeos con DM2 son obesos y se considera que el control del peso es uno de los componentes principales de la intervención sobre el estilo de vida. El Look AHEAD es un estudio clínico de gran tamaño que analizó los efectos a largo plazo de la pérdida de peso en la glucemia y la prevención de eventos cardiovasculares en la DM2. Los resultados al cabo de 1 año de la intervención intensiva sobre el estilo de vida mostraron una media de pérdida de peso del 8,6%, una disminución significativa de la HbA_{1c} y una reducción de varios FRCV, unos beneficios que se mantenían después de 4 años^{131,132}. No obstante, el estudio se interrumpió en 2012 por considerárselo inútil, ya que no se detectaron diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares entre los grupos. La reducción de peso (o al menos la estabilización del peso de personas con sobrepeso o moderadamente obesas) va a seguir siendo un componente importante en un programa sobre hábitos de vida y puede tener efectos pleotrópicos. En los sujetos muy obesos, la cirugía bariátrica produce una pérdida de peso a largo plazo y reduce las tasas de incidencia de DM2 y mortalidad¹³³.

6.1.1. Dieta

Las intervenciones dietéticas recomendadas por el *Diabetes and Nutrition Study Group* de la EASD son menos estrictas que muchas otras recomendaciones dietéticas anteriores⁵⁷. En ellas se reconoce que se puede adoptar diversas estrategias de alimentación y se hace hincapié en el concepto de que un consumo adecuado de energía total y una dieta en que predomine el aporte de frutas, verduras, cereales integrales y proteínas con escasez de grasas es más importante que las proporciones exactas de energía total aportada por los principales macronutrientes. También se indica que el consumo de sal debe restringirse.

Se ha señalado que no hay beneficio en las dietas hiperproteicas respecto a las dietas con alto contenido en hidratos de carbono en la DM2¹³⁴. Las recomendaciones dietéticas específicas incluyen la restricción de grasas saturadas y tipo trans y del consumo de alcohol, la monitorización del consumo de hidratos de carbono y el aumento del consumo de fibra. No está recomendada la suplementación sistemá-

tica con antioxidantes, como las vitaminas E y C y los carotenos, debido a la ausencia de eficacia y las dudas sobre su seguridad a largo plazo¹³⁵. Para quienes prefieran un mayor consumo de grasas, se considera aceptable la dieta de tipo mediterráneo siempre que las fuentes de grasa se deriven principalmente de aceites monoinsaturados, como se ha demostrado en el estudio PREDIMED, que ha utilizado aceite de oliva virgen¹³⁶.

Distribución recomendada de macronutrientes⁵⁷:

- **Proteínas:** un 10-20% de la energía total para pacientes sin nefropatía (si la hay, se reducen las proteínas).

- **Ácidos grasos saturados y transinsaturados:** combinados, menos del 10% de la energía total diaria. Un consumo < 8% puede ser beneficioso cuando el cLDL esté elevado.

- **Los aceites ricos en ácidos grasos monoinsaturados** son fuentes de grasa útiles y pueden aportar un 10-20% de la energía total siempre que el consumo total de grasas no exceda el 35% del total de energía.

- **Ácidos grasos poliinsaturados:** hasta un 10% de la energía diaria total.

- **El consumo total de grasas** no debe superar el 35% de la energía total. Para quienes tengan sobrepeso, un consumo de grasas < 30% puede ayudar a perder peso. Se recomienda consumir pescado, preferiblemente azul, dos o tres veces por semana y vegetales que sean fuente de ácidos grasos n-3 (como aceite de colza, aceite de soja, nueces y algunas verduras) para asegurar una ingesta adecuada de estos. La ingesta de colesterol debe ser < 300 mg/día y debe reducirse aún más si el cLDL está elevado. El consumo de ácidos grasos trans debe reducirse tanto como sea posible tratando de no consumir ninguno de origen industrial y limitándolo a menos del 1% del total del consumo energético de origen natural.

- **Los hidratos de carbono** pueden oscilar entre el 45 y el 60% del total de energía. Las características metabólicas indican que el consumo más adecuado para los sujetos con DM se encuentra en esa banda. No existe justificación para recomendar dietas muy bajas en hidratos de carbono en la DM. Las cantidades de estos, su origen y su distribución deben seleccionarse para permitir un control glucémico a largo plazo próximo a la normalidad. Las personas que estén en tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales deben ajustar el momento y la dosis de la medicación de acuerdo con la cantidad y la naturaleza de la fuente de hidratos de carbono. Cuando del consumo de hidratos de carbono se encuentre en el límite superior de la franja recomendada, es importante aumentar la ingesta de alimentos ricos en fibra que tengan un índice glucémico bajo.

- **Verduras, legumbres, frutas y cereales integrales** deben formar parte de la dieta.

- **El consumo de fibra** debe ser > 40 g/día (o 20 g/1.000 kcal/día) y aproximadamente la mitad debe ser fibra soluble. El consumo de al menos 5 raciones diarias de verduras ricas en fibra o fruta y al menos 4 raciones semanales de legumbres puede aportar los requerimientos mínimos de fibra. Los alimentos basados en cereales deben ser integrales y ricos en fibra.

- **El consumo de alcohol** en cantidades moderadas, que no sobrepasen los dos vasos o 20 g/día los varones y un vaso o 10 g/día las mujeres⁸⁹, se asocia a menor riesgo de ECV respecto a los abstemios o los bebedores importantes tanto con DM como sin DM¹³⁷. El consumo excesivo de alcohol se asocia a hipertrigliceridemia e hipertensión⁸⁹.

- **Consumo de café:** más de 4 tazas/día se asocia a menor riesgo de ECV en sujetos con DM2¹³⁸, pero es importante señalar que el café hervido sin filtrar aumenta la concentración de cLDL y se debe evitar¹³⁹.

6.1.2. Actividad física

La actividad física es importante para la prevención de la DM2 para las personas con IG y para controlar la glucemia y las complicaciones

cardiovasculares relacionadas^{140,141}. El ejercicio aeróbico y de resistencia mejora la acción de la insulina y tiene efectos favorables en GP, lípidos, PA y riesgo cardiovascular¹⁴². El ejercicio regular es necesario para que se mantenga el beneficio.

No se conoce bien cuál es la mejor manera de promover la actividad física; sin embargo, los resultados de varios estudios clínicos controlados y aleatorizados respaldan la necesidad de que los profesionales de la salud animen a sus pacientes a practicar ejercicio físico¹⁴³⁻¹⁴⁵. Las revisiones sistemáticas^{143,144} han descrito que el ejercicio aeróbico estructurado o el ejercicio de resistencia reducen la HbA_{1c} en aproximadamente un 0,6% en la DM2. Puesto que la disminución de la HbA_{1c} se asocia a una reducción a largo plazo de los eventos cardiovasculares y reducción de las complicaciones microvasculares¹⁴⁶, los programas de ejercicio a largo plazo que conducen a un mejor control glucémico pueden reducir la aparición de complicaciones vasculares. El entrenamiento combinado aeróbico y de resistencia tiene un impacto en la HbA_{1c} mayor que el entrenamiento aeróbico o de resistencia por separado¹⁴⁷. En un metanálisis reciente de 23 estudios, el entrenamiento estructurado se asoció a una reducción de HbA_{1c} del 0,7% respecto a los controles¹⁴³. El ejercicio estructurado > 150 min/semana se ha asociado a una reducción de la HbA_{1c} del 0,9% y del 0,4% practicado menos de 150 min/semana. En conjunto, las intervenciones dirigidas a aconsejar la práctica de actividad física se han asociado a menor concentración de HbA_{1c} solo cuando se combinan con recomendaciones dietéticas¹⁴⁷.

6.1.3. Tabaquismo

El tabaquismo aumenta el riesgo de DM2¹⁴⁸, ECV y muerte prematura¹⁴⁹, por lo que se debe evitar. El abandono del tabaco reduce el riesgo de ECV¹⁵⁰. Se debe ofrecer a los sujetos fumadores con DM un programa estructurado para dejar de fumar que incluya apoyo farmacológico si es necesario (p. ej., bupropión y vareniclina). Se debe proporcionar instrucciones detalladas sobre abandono del hábito tabáquico según los principios de las cinco A (tabla 7), tal como se detalla en la guía *Joint European Prevention* de 2012⁸⁹.

Tabla 7

La estrategia de «las 5 A» para dejar de fumar

A: ASK (preguntar)	Interrogar sistemáticamente sobre el consumo de tabaco en cada oportunidad
A: ADVISE (aconsejar)	Instar de forma inequívoca a todos los fumadores a abandonar el tabaco
A: ASSESS (evaluar)	Determinar el grado de adicción y la disposición para dejar el hábito
A: ASSIST (ayudar)	Acordar una estrategia para dejar de fumar, incluida una fecha concreta, asesoramiento conductual y apoyo farmacológico
A: ARRANGE (organizar)	Organizar un calendario de seguimiento

6.1.4. Aspectos de conocimiento incompleto

- Los hábitos de vida que tienen influencia en el riesgo de ECV de las personas con DM están cambiando continuamente y es necesario seguirlos.

- Se desconoce cuál es el riesgo de ECV causado por el aumento de la prevalencia de DM2 entre los jóvenes debido a formas de vida no saludables.

- No se sabe si la remisión de DM2 observada después de la cirugía bariátrica conduce a una reducción del riesgo de ECV.

6.1.5. Recomendaciones sobre modificaciones en el estilo de vida en la diabetes

Recomendaciones sobre modificaciones en el estilo de vida en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda el abandono del tabaco guiado por un consejo estructurado a todos los sujetos con DM e IG	I	A	148
Se recomienda una ingesta de grasas < 35% de la energía total, de grasas saturadas < 10% y de ácidos grasos monoinsaturados > 10% para la prevención de la DM2 y el control de la DM	I	A	57,129, 132,134
Se recomienda una ingesta de fibra > 40 g/día (o 20 g/1.000 kcal/día) para prevenir la DM2 y controlar la DM	I	A	57,129, 132,134
Se puede recomendar cualquier dieta con aporte energético reducido para disminuir el exceso de peso corporal en la DM	I	B	129,132
No se recomiendan los suplementos vitamínicos o de micronutrientes para reducir el riesgo de DM2 o ECV en la DM	III	B	129,135
Se recomienda la actividad física de intensidad moderada a vigorosa al menos 150 min/semana para la prevención y el control de la DM2 y la prevención de ECV en la DM	I	A	141,142
Se recomienda el ejercicio aeróbico y el entrenamiento de resistencia en la prevención de la DM2 y el control de la DM, preferiblemente combinados	I	A	144

DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

6.2. Control de la glucosa

Los estudios controlados y aleatorizados proporcionan una evidencia abrumadora de que las complicaciones microvasculares de la DM se reducen mediante un control glucémico estricto¹⁵¹⁻¹⁵³, que también ejerce un influencia positiva, aunque menor, en la ECV, que se pone de manifiesto después de muchos años^{154,155}. No obstante, el control intensivo de la glucosa, combinado con un control eficaz de la PA y una reducción de los lípidos, parece acortar significativamente el tiempo necesario para obtener una mejoría en la tasa de eventos cardiovasculares¹⁵⁶.

6.2.1. Enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía)

La reducción intensiva de la glucosa, con un objetivo de HbA_{1c} de un 6,0-7,0% (42-53 mmol/mol)¹⁵⁷, se ha asociado de manera consistente a una reducción de la frecuencia y la gravedad de las complicaciones microvasculares. Esto es aplicable tanto a la DM1 como a la DM2, aunque los resultados clínicos son menos aparentes en la DM2 con complicaciones establecidas, para la que el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) es alto¹⁵⁸⁻¹⁶². Los análisis realizados a partir de los estudios DCCT y UKPDS han demostrado una relación continua entre el aumento de la HbA_{1c} y las complicaciones microvasculares, sin que haya un umbral aparente^{146,163}. En el estudio DCCT, una disminución de la HbA_{1c} del 2% (21,9 mmol/mol) redujo significativamente el riesgo de aparición y progresión de retinopatía y nefropatía¹⁵¹, aunque el riesgo absoluto fue bajo para una reducción de HbA_{1c} < 7,5% (58 mmol/mol). El estudio UKPDS ha documentado una relación similar en sujetos con DM2^{146,152}.

6.2.2. Enfermedad macrovascular (enfermedad cerebral, coronaria y arterial periférica)

A pesar de la estrecha relación existente entre glucemia y enfermedad microvascular, la situación es más confusa en la enfermedad macrovascular. La hiperglucemia en la banda alta de la normalidad, con una elevación menor de la HbA_{1c}^{164,165}, se ha asociado a un aumento del riesgo cardiovascular que es dependiente de la concentración. Sin embargo, los efectos en el riesgo cardiovascular de mejorar la glucemia siguen siendo inciertos y algunos recientes estudios clínicos controlados y aleatorizados no han aportado evidencia clara en esta área¹⁵⁹⁻¹⁶². Entre las muchas razones están las comorbilidades múltiples de los pacientes que tienen DM2 desde hace tiempo y la existencia de un fenotipo de riesgo complejo generado en presencia de RI (para más detalles, véase la sección 4).

6.2.3. Efectos a medio plazo del control glucémico

Estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*: se aleatorizó a 10.251 participantes con DM2 y riesgo cardiovascular alto a recibir control intensivo de glucosa para alcanzar una HbA_{1c} del 6,4% (46 mmol/mol) o un tratamiento estándar para alcanzar una HbA_{1c} del 7,5% (58 mmol/mol)¹⁵⁹. Después de un seguimiento medio de 3,5 años, el estudio se finalizó debido a un aumento de la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo (14 frente a 11 muertes/1.000 pacientes/año), que era más pronunciado entre los pacientes con múltiples FRCV y se debía fundamentalmente a mortalidad cardiovascular. Tal como se esperaba, la tasa de hipoglucemia era mayor en el grupo de tratamiento intensivo y en los pacientes con peor control glucémico, aunque el papel de la hipoglucemia en los resultados clínicos de la ECV no está claro. Análisis posteriores han revelado que la mayor mortalidad podría deberse a fluctuaciones de la glucosa, combinadas con la incapacidad para controlar la glucosa hasta el objetivo propuesto, a pesar de un tratamiento agresivo de reducción de glucosa¹⁶⁶. El recientemente prolongado seguimiento del estudio ACCORD no ha podido dar apoyo a la hipótesis de que la hipoglucemia sintomática grave estuviera relacionada con la mayor tasa de mortalidad¹⁶⁷.

Estudio *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)*: se aleatorizó a 11.140 participantes con DM2 y alto riesgo cardiovascular a recibir un tratamiento intensivo o uno convencional de reducción de la glucosa¹⁶⁰. El grupo de tratamiento intensivo alcanzó una HbA_{1c} del 6,5% (48 mmol/mol), comparado con el 7,3% (56 mmol/mol) del grupo estándar. El objetivo principal (complicaciones macrovasculares o microvasculares mayores) se redujo en el grupo de tratamiento intensivo (HR = 0,90; IC95%, 0,82-0,98) debido a una reducción de la nefropatía. El control glucémico intensivo no fue capaz de influir en el componente macrovascular del objetivo principal (HR = 0,94; IC95%, 0,84-1,06). Contrariamente a lo ocurrido en el estudio ACCORD, no se produjo un aumento de la mortalidad (HR = 0,93; IC95%, 0,83-1,06) a pesar de una disminución de la HbA_{1c} parecida. La hipoglucemia grave se redujo en dos tercios en el grupo de tratamiento intensivo del estudio ADVANCE, comparada con el estudio ACCORD, y la reducción de la HbA_{1c} hasta el objetivo propuesto se alcanzó a un ritmo más lento que en el estudio ACCORD. Además, estos estudios tuvieron diferentes perfiles basales de riesgo cardiovascular, con una tasa de eventos mayor en el grupo control del estudio ADVANCE.

Estudio *VADT*: se aleatorizó a 1.791 pacientes con DM2 a recibir un control intensivo o un control estándar de la glucosa; el grupo de tratamiento intensivo alcanzó una HbA_{1c} del 6,9% (52 mmol/mol), frente al 8,4% (68 mmol/mol) del grupo de tratamiento estándar¹⁶¹. No hubo una reducción significativa del objetivo cardiovascular principal combinada en el grupo de tratamiento intensivo (HR = 0,88; IC95%, 0,74-1,05).

El estudio *ORIGIN* aleatorizó a 12.537 pacientes (media de edad, 63,5 años) con riesgo cardiovascular elevado más GAA, IG o DM2 a

recibir insulina glargina (con un objetivo de glucosa plasmática en ayunas de 5,3 mmol/l [≤ 95 mg/dl]) o tratamiento estándar. Después de un seguimiento medio de 6,2 años, las tasas de incidencia de eventos cardiovasculares fueron similares en los grupos de insulina glargina y de tratamiento estándar. Las tasas de hipoglucemia grave fueron de 1,00 frente a 0,31/100 personas-año. El peso corporal medio aumentó en 1,6 kg en el grupo de insulina glargina y se redujo en 0,5 kg en el grupo de tratamiento estándar. No hubo indicios de que la insulina glargina se asociara a cáncer¹⁶⁸.

Conclusiones

Un metanálisis de los resultados cardiovasculares basado en los estudios VADT, ACCORD y ADVANCE ha señalado que una reducción de la HbA_{1c} de ~1% se asocia a un 15% de reducción del riesgo relativo (RRR) de IM no fatal, pero sin beneficios en los accidentes cerebrovasculares o la mortalidad de cualquier causa¹⁶⁹. No obstante, los pacientes con DM2 de corta duración, con una concentración basal de HbA_{1c} más baja en el momento de la aleatorización y sin historia clínica de ECV, parecen beneficiarse de estrategias de reducción de glucosa más intensivas. Esta interpretación se apoya en los resultados del estudio ORIGIN, que no ha demostrado efectos beneficios ni perjudiciales en las variables cardiovasculares con la instauración precoz de tratamientos basados en la insulina, aunque la insulina glargina se asoció a un aumento de la hipoglucemia. Esto indica que el control glucémico intensivo se debe aplicar de manera adecuada e individualizada teniendo en cuenta la edad, la duración de la DM2 y la historia de ECV.

6.2.4. Efectos a largo plazo del control glucémico

Estudios DCCT y EDIC: en el estudio DCCT, la tasa de eventos cardiovasculares no se modificó significativamente en el grupo de tratamiento intensivo¹⁵¹. Después de concluir ese estudio, se siguió en el estudio EDIC al 93% de la cohorte durante 11 años adicionales, durante los cuales las diferencias en HbA_{1c} desaparecieron¹⁵⁴. Durante el seguimiento combinado de 17 años, el riesgo de cualquier episodio cardiovascular se redujo en el grupo intensivo en un 42% (9-63%; $p < 0,01$).

Estudio UKPDS: aunque se produjo una clara reducción de las complicaciones microvasculares, la reducción de IM fue solo del 16% ($p = 0,052$). En la fase de prolongación del estudio, la reducción del riesgo de IM se mantuvo en un 15%, una cifra que llegó a ser significativa a medida que el número de casos aumentaba. Además, los efectos beneficiosos persistieron para cualquier variable relacionada con la DM; el IM y la mortalidad por cualquier causa se redujeron en un 13%¹⁵⁵. Es importante destacar que este estudio se realizó cuando la reducción de lípidos y PA se manejaba de manera menos efectiva, en parte debido a la ausencia de los potentes fármacos actualmente disponibles. Por lo tanto, el estudio UKPDS se llevó a cabo en un momento en que otros aspectos importantes del manejo multifactorial eran menos eficaces. Se podría especular que verificar el efecto beneficioso de los fármacos hipoglucemiantes en aquel momento habría sido más sencillo que en los estudios clínicos posteriores.

Conclusiones

Los estudios DCCT y UKPDS han demostrado que en la DM1 y la DM2: *a)* el control glucémico es importante para reducir las complicaciones macrovasculares a largo plazo; *b)* es necesario realizar un seguimiento muy largo para demostrar efecto, y *c)* el control precoz de la glucosa es importante (memoria metabólica).

6.2.5. Objetivos glucémicos

Se puede considerar el objetivo de HbA_{1c} $< 7,0\%$ (< 53 mmol/mol) como generalmente aceptado para reducir la enfermedad microvascular^{151-153,155,159}. Las evidencias que relacionan un objetivo de concen-

tración de HbA_{1c} y el riesgo macrovascular son menos claras, en parte debido a la complejidad que rodea a la naturaleza crónica y progresiva de la DM y los efectos de la memoria metabólica^{153,155,169}. Hay consenso en que se debería alcanzar una HbA_{1c} $\leq 7\%$, pero reconociendo la necesidad de prestar atención a los requerimientos individuales de cada paciente. Idealmente, el control estricto debe iniciarse precozmente en el transcurso de la enfermedad para las personas jóvenes que no tengan comorbilidades. La GPA debe ser $< 7,2$ mmol/l (< 120 mg/dl) y la posprandial, $< 9-10$ mmol/l ($< 160-180$ mg/dl) en términos individualizados. Un tratamiento exitoso de reducción de glucosa debe llevarse a cabo con ayuda de autodeterminaciones de la glucosa sanguínea, sobre todo en pacientes diabéticos tratados con insulina¹⁷⁰. Cuando el objetivo sea aproximarse a la normoglucemia, se debe tener en cuenta la hiperglucemia posprandial además de la glucemia en ayunas. Sin embargo, aunque la hiperglucemia posprandial se asocia a un aumento de la incidencia de eventos de ECV (véase la sección 3.4), sigue siendo controvertido que los tratamientos dirigidos a la hiperglucemia posprandial añadan algún beneficio a los resultados clínicos de ECV¹⁷¹⁻¹⁷⁴.

Se puede considerar objetivos más restrictivos (p. ej., HbA_{1c} 6,0-6,5% [42-48 mmol/mol]) para pacientes seleccionados con una enfermedad de corta duración, esperanza de vida larga y ECV no significativa, siempre que se pueda alcanzarlos sin hipoglucemia u otros efectos adversos. Como ya se ha discutido, los resultados acumulados a partir de estudios cardiovasculares de DM2 indican que no todos los pacientes se benefician de un manejo agresivo de la glucosa. De todo ello se deduce que es importante establecer unos objetivos de tratamiento individualizados¹²⁶.

6.2.6. Fármacos hipoglucemiantes

La elección del fármaco, la combinación utilizada y los potenciales efectos secundarios están relacionados con el mecanismo de acción del fármaco. La elección del fármaco, las condiciones de su uso y el papel del tratamiento combinado son aspectos que escapan a los objetivos de este documento y se han revisado extensamente en las guías conjuntas de ADA/EASD¹²⁶. De forma resumida, los agentes terapéuticos para el manejo de la hiperglucemia se caracterizan, en general, por pertenecer a uno de estos tres grupos: *a)* fármacos que aportan insulina o estimulan su liberación (insulina, sulfonilureas, meglitinidas, agonistas del receptor 1 del péptido glucagonoide [GLP-1] e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 [DPP-4]); *b)* sensibilizadores a la insulina (metformina, pioglitazona), y *c)* inhibidores de la absorción de glucosa (inhibidores de la alfa-glucosidasa e inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa [SGLT2]). Sulfonilureas, meglitinidas y miméticos de las incretinas (agonistas del receptor GLP-1 e inhibidores de la DPP-4) actúan estimulando las células beta pancreáticas para aumentar la secreción de insulina endógena. Los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 tienen efectos adicionales en el tracto gastrointestinal y el cerebro, con efectos beneficiosos en la saciedad (peso neutro para los inhibidores de la DPP-4, pérdida de peso asociada a los agonistas del receptor de GLP-1), aunque en alrededor del 20% de los pacientes tratados pueden producirse náuseas transitorias, que pueden persistir durante 4-6 semanas después de iniciar el tratamiento. La pioglitazona es un agonista de PPAR γ , con efectos parciales de PPAR α , que reduce la glucosa mejorando la RI, mientras que la metformina es una biguanida que ejerce efectos parecidos a través de la activación de la adenosina monofosfato cinasa. Los dos fármacos tienden a reducir los requerimientos de insulina en pacientes con DM2 tratados con insulina; en el estudio PROActive, el uso de pioglitazona se asoció a una reducción duradera de los requerimientos de insulina¹⁷⁵. La acarbosa reduce la absorción de glucosa desde el tracto gastrointestinal, mientras que los inhibidores del SGLT2 actúan en el túbulo renal proximal para reducir la absorción de glucosa. La reducción esperable de HbA_{1c} con cada uno de los tratamientos orales, o con una administración subcutánea de

agonistas del receptor de GLP-1 como monoterapia, es generalmente de alrededor del 0,5-1,0%, aunque puede variar entre individuos dependiendo de la duración de la DM y otros factores. Es habitual necesitar un tratamiento triple (metformina más dos fármacos a elegir entre pioglitazona, sulfonilurea, miméticos de las incretinas, meglitinidas e inhibidores de la absorción de glucosa) a medida que la enfermedad progresa.

En la DM1, el tratamiento intensivo de reducción de glucosa mediante un régimen de un bolo basal, ya sea liberado mediante múltiples inyecciones de insulina o utilizando una bomba de insulina, está considerado como el tratamiento de referencia¹⁵¹. En la DM2, la metformina es el tratamiento de elección, sobre todo para pacientes con sobrepeso¹²⁶. Un aspecto preocupante del uso de metformina es el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes con función renal deprimida y enfermedad hepática. En las revisiones sistemáticas de los resultados de los ensayos clínicos con pacientes seleccionados, la acidosis láctica no está sobrerrepresentada¹⁷⁶. A pesar de ello, la metformina no está recomendada cuando la TFG sea < 50 ml/min¹⁷⁷. Actualmente se está debatiendo si estos valores de corte son demasiado restrictivos. Las guías del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de Reino Unido son más flexibles y permiten su uso hasta una TFG de 30 ml/min, y aconsejan una reducción de la dosis cuando sea 45 ml/min¹²⁷.

Para alcanzar los objetivos de glucosa, se suele necesitar una combinación de fármacos hipoglucemiantes precozmente tras el diagnóstico. El tratamiento agresivo precoz parece tener un papel en la reducción de las complicaciones cardiovasculares, pero no se ha demostrado formalmente en estudios clínicos prospectivos.

Seguridad cardiovascular de los fármacos hipoglucemiantes (tabla 8)

La preocupación surgida por los posibles efectos cardiovasculares adversos de la rosiglitazona¹⁷⁸ ha planteado dudas sobre la seguridad cardiovascular de los fármacos hipoglucemiantes, especialmente cuando se usan en combinación. El seguimiento de 10 años tras finalizar el estudio UKPDS ha revelado que los pacientes tratados con sulfonilurea-insulina tenían una reducción del riesgo (RR) de IM de 0,85 (IC95%, 0,74-0,97; p = 0,01) y de muerte de 0,87 (IC95%, 0,79-0,96; p < 0,007)^{153,155}. Para metformina en pacientes con sobrepeso fueron

RR = 0,67 (IC95%, 0,51-0,89; p = 0,005) y RR = 0,73 (IC95%, 0,59-0,89; p = 0,002). Aunque el estudio UKPDS indicaba que la metformina tiene efecto beneficioso en los resultados clínicos de ECV —lo que llevó a adoptar la metformina como tratamiento de elección para pacientes con DM2 y sobrepeso—, es importante subrayar que, en general, no existe evidencia clara que respalde este punto de vista y se señala que, en combinación con sulfonilurea, pueden producirse efectos perjudiciales relacionados tanto con la morbilidad como con la mortalidad. No obstante, los resultados de este metanálisis también indican beneficio después de un tratamiento prolongado para pacientes jóvenes¹⁷⁹. La pioglitazona ha reducido el objetivo combinado secundario de mortalidad por cualquier causa, IM fatal y accidente cerebrovascular en el estudio PROactive (HR = 0,84; IC95%, 0,72-0,98; p = 0,027) en pacientes con DM2 y alto riesgo de enfermedad macrovascular¹⁷⁵. Sin embargo, debido a que el objetivo principal del estudio PROactive no alcanzó significación estadística, la interpretación de estos resultados sigue siendo controvertida. El uso de pioglitazona se asocia a retención de fluidos secundaria a los efectos renales y este efecto se asocia a edema periférico y empeoramiento de la IC establecida en sujetos susceptibles. Se puede iniciar tratamiento diurético para mejorar estos efectos secundarios. En el estudio STOP-NIDDM, la acarboxa, administrada a pacientes con IG, redujo el número de eventos de ECV, incluida la muerte cardiovascular¹⁷². Las meglitinidas no se han comprobado formalmente en la DM2, pero en los pacientes con IG de alto riesgo, la nateglinida no redujo los eventos cardiovasculares fatales y no fatales¹⁸⁰. Hasta el momento no se han publicado datos clínicos procedentes de estudios clínicos controlados y aleatorizados sobre los agonistas del receptor de GLP-1, los inhibidores de la DPP4 o los inhibidores del SGLT2, pero están en marcha estudios clínicos prospectivos de gran tamaño que analizan variables cardiovasculares con ellos.

6.2.7. Consideraciones especiales

Hipoglucemia

La reducción intensiva de glucosa aumenta la incidencia de hipoglucemia 3-4 veces, tanto en la DM1 como en la DM2^{151,162}. La alteración de la percepción de la hipoglucemia aumenta con la duración de la DM y es un importante factor de riesgo de hipoglucemia que debe

Tabla 8
Opciones en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2

Clase de fármaco	Efecto	Cambio en el peso	Hipoglucemia (monoterapia)	Comentarios
Metformina	Sensibilización a la insulina	Neutro/disminución	No	Efectos secundarios gastrointestinales, acidosis láctica, déficit de B ₁₂ . Contraindicaciones, TFG baja, hipoxia, deshidratación
Sulfonilureas	Aumento de la secreción de insulina	Aumento	Sí	Alergia. Riesgo de hipoglucemia y ganancia de peso
Meglitinidas	Aumento de la secreción de insulina	Aumento	Sí	Dosificaciones frecuentes. Riesgo de hipoglucemia
Inhibidores de la alfa glucosidasa	Inhibición de la absorción de glucosa	Neutro	No	Efectos secundarios gastrointestinales. Dosificaciones frecuentes
Pioglitazona	Sensibilización a la insulina	Aumento	No	Insuficiencia cardíaca, edema, fracturas, cáncer de vejiga (?)
Agonistas del GLP-1	Aumento de la secreción de insulina	Disminución	No	Efectos secundarios gastrointestinales. Pancreatitis. Inyectable
Inhibidores de la DPP-4	Aumento de la secreción de insulina	Neutro	No	Pancreatitis
Insulina	Aporte de insulina	Aumento	Sí	Inyectable. Riesgo de hipoglucemia y ganancia de peso
Inhibidores del SGLT2	Bloqueo la absorción renal de glucosa en los túbulos proximales	Disminución	No	Infecciones urinarias

DPP-4: dipeptidilpeptidasa 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT2: cotransportador-2 de sodio-glucosa; TFG: tasa de filtrado glomerular.

tenerse en cuenta cuando se considera instaurar un tratamiento de reducción de glucosa¹⁸¹. Además de los riesgos a corto plazo de tener arritmias cardíacas y eventos cardiovasculares, entre los riesgos a largo plazo se cuenta el desarrollo de demencia y disfunción cognitiva^{182,183}. Los resultados clínicos de los estudios de reducción de glucosa han planteado la cuestión de si la hipoglucemia es un importante factor de riesgo de IM para los pacientes con DM. Frier et al¹⁸² han revisado extensamente este tema y han proporcionado evidencias de un gran número de efectos adversos de la hipoglucemia en el sistema cardiovascular, especialmente en caso de neuropatía autonómica. La insulina, las meglitinidas y las sulfonilureas se asocian particularmente con la hipoglucemia, que ocurre frecuentemente tanto en la DM1 como en la DM2. Se debe prestar atención a la prevención de la hipoglucemia mientras se alcanzan los objetivos glucémicos individualizados.

Fármacos hipoglucemiantes en la enfermedad renal crónica

Alrededor del 25% de las personas con DM2 se encuentran en fase 3-4 (TFG < 50 ml/min) de la enfermedad renal crónica. Aparte del aumento del riesgo cardiovascular asociado a esta enfermedad, el uso de fármacos hipoglucemiantes puede requerir algún tipo de modificación, ya sea porque un fármaco particular está contraindicado en la enfermedad renal crónica o porque hay que corregir las dosis¹⁸⁴. Se debe evitar la metformina, la acarbose y la mayoría de las sulfonilureas en las fases 3-4 de la enfermedad renal crónica, mientras que el tratamiento con insulina y pioglitazona se puede usar en su lugar. Los inhibidores de la DPP-4 precisan un ajuste de dosis en la enfermedad renal crónica progresiva, con excepción de la linagliptina, que se tolera bien en estas circunstancias. Los inhibidores del SGLT2 no se han evaluado en la enfermedad renal crónica.

Pacientes ancianos

Las personas de edad avanzada tienen mayor carga de enfermedad aterosclerótica, una función renal disminuida y más comorbilidades. La esperanza de vida está disminuida, sobre todo cuando hay complicaciones a largo plazo. Los objetivos glucémicos para las personas de edad avanzada con enfermedad complicada o de larga duración deben ser menos ambiciosos que los de las personas más jóvenes y más sanas. Si no se puede alcanzar estos objetivos más bajos con intervenciones simples, puede ser aceptable una HbA_{1c} < 7,5-8,0% (< 58-64 mmol/mol), con una transición progresiva al alza a medida que aumenta la edad y disminuyen las capacidades de autocuidado, cognitivas y psicológicas y se reducen la situación económica y los sistemas de apoyo¹²⁶.

Atención individualizada

Se debe evaluar cuidadosa e individualizadamente las influencias en la calidad de vida, los efectos adversos de la polifarmacia y las molestias de los programas intensivos de reducción de glucosa para pacientes con DM (para más información, véase la sección 9). Desde la perspectiva de la salud pública, incluso reducciones menores de la glucemia media pueden ser ventajosas. Por otra parte, el tratamiento intensivo de reducción de glucosa puede imponer al enfermo una carga considerable y un posible perjuicio. Se debe animar a cada paciente individual a alcanzar el mejor compromiso entre el control de la glucosa y el riesgo vascular y, cuando se instaure un tratamiento intensivo, se debe informar a los pacientes para que comprendan los riesgos y los beneficios que conlleva.

6.2.8. Aspectos de conocimiento incompleto

- Se desconocen los resultados a largo plazo en ECV de la mayoría de los tratamientos de reducción de glucosa.

- No se conoce bien las consecuencias de la polifarmacia en la calidad de vida ni cuál es el tratamiento más adecuado para pacientes con DM y comorbilidades, sobre todo ancianos.

- Se desconoce el nivel de glucemia (GPA, 2hGP, HbA_{1c}) en el cual se pueden observar beneficios cardiovasculares en la DM2, ya que no se han llevado a cabo estudios con este objetivo.

6.2.9. Recomendaciones sobre el control glucémico en la diabetes

Recomendaciones sobre el control glucémico en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda establecer un régimen individualizado de reducción de glucosa teniendo en cuenta duración de la DM, comorbilidades y edad	I	C	—
Se recomienda el control estricto de la glucosa con un objetivo de HbA _{1c} casi normal (< 7,0% o < 53 mmol/mol) para reducir las complicaciones microvasculares en la DM1 y 2	I	A	151-153, 155,159
Se debe considerar un objetivo de HbA _{1c} ≤ 7,0% (≤ 53 mmol/mol) para la prevención de la ECV en DM1 y 2	Ila	C	—
Se recomienda un régimen con bolo basal de insulina combinado con monitorización frecuente de la glucosa para optimizar el control glucémico en la DM1	I	A	151,154
Se debe considerar la metformina como tratamiento de primera elección para pacientes con DM2 tras evaluar la función renal	Ila	B	153

DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA_{1c}: glucohemoglobina.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

6.3. Presión arterial

La prevalencia de hipertensión es mayor entre los pacientes con DM1 que en la población general (hasta un 49% en DCCT/EDIC)^{185,186} y más del 60% de los pacientes diagnosticados de DM2 tienen hipertensión arterial¹⁸⁷. Según las consideraciones fisiopatológicas actuales, esto está relacionado con que: a) la hiperinsulinemia está vinculada a un aumento de la reabsorción renal de sodio; b) hay un aumento del tono simpático, y c) se produce un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)¹⁸⁸. La obesidad, el envejecimiento y la aparición de enfermedad renal aumentan aún más la prevalencia de la hipertensión. La DM y la hipertensión son factores de riesgo de ECV aditivos. Mientras que contraer DM2 duplica el riesgo cardiovascular de los varones y triplica el de las mujeres, la hipertensión multiplica por 4 el riesgo cardiovascular de los sujetos con DM^{189,190}. Aunque se presentan los objetivos del tratamiento, es necesario tener presente que el manejo de la PA debe aplicarse individualizadamente. Por ejemplo, la existencia de múltiples comorbilidades, el aumento de la edad, las interacciones farmacológicas y el patrón de enfermedad vascular, son todos ellos factores que influyen en el enfoque terapéutico y los objetivos individuales.

6.3.1. Objetivos terapéuticos

En la DM, el nivel de PA recomendado se ha debatido mucho. En general, las medidas encaminadas a reducir la PA elevada deben aplicarse a todos los pacientes con DM, debido a que la PA alta implica un riesgo cardiovascular sustancialmente elevado para estos pacientes. Los estudios clínicos controlados y aleatorizados en DM2 han demos-

trado efectos positivos en los resultados cardiovasculares a partir de la reducción de la PA sistólica a ≤ 140 mmHg y la PA diastólica ≤ 85 mmHg¹⁹¹⁻¹⁹⁴. El estudio HOT ha demostrado que el riesgo disminuye cuando el objetivo diastólico es < 80 mmHg¹⁹⁵. Sin embargo, la PA diastólica media en este grupo seguía estando por encima de 80 y la sistólica llegaba hasta 144 mmHg. El estudio UKPDS ha demostrado que el control «estricto» (media, 144/82 mmHg), comparado con el «menos estricto» (154/87 mmHg) reduce los eventos macrovasculares en un 24%. En un análisis observacional *post-hoc* del estudio UKPDS, la mortalidad relacionada con la DM se redujo un 15% con cada reducción de 10 mmHg hasta una PA sistólica de 120 mmHg, sin indicación de un valor umbral¹⁹⁶. En el más reciente estudio ACCORD, se asignó a más de 4.700 pacientes a recibir tratamiento intensivo (PA sistólica alcanzada, 119 mmHg) o tratamiento estándar (PA sistólica media, 134 mmHg) durante un seguimiento medio de 4,7 años. La reducción relativa del objetivo combinado (IM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte por ECV) obtenida con el tratamiento intensivo no alcanzó significación estadística¹⁹². El número medio de fármacos reductores de la PA fue 3,5 en el grupo intensivo, frente a 2,1 en el grupo estándar. La proporción de pacientes con efectos secundarios importantes (como hipotensión y reducción progresiva de la función renal) aumentó desde el 1,3 al 3,3% con el tratamiento agresivo. Puesto que el cociente riesgo-beneficio se inclinó hacia un efecto perjudicial, este estudio no aporta evidencia que respalde una estrategia de reducción de la PA sistólica a < 130 mmHg. Bangalore et al¹⁹⁷ han publicado un metanálisis de 13 estudios clínicos controlados y aleatorizados a partir de 37.736 pacientes con DM, GAA o IG que, en el grupo intensivo, alcanzaron una PA sistólica ≤ 135 mmHg y, en el grupo estándar, ≤ 140 mmHg. El análisis indica que el control más intensivo se asocia a un 10% de reducción de la mortalidad por cualquier causa (IC95%, 0,83-0,98), un 17% de reducción de los accidentes cerebrovasculares y un 20% de aumento de los eventos adversos importantes. Una PA sistólica ≤ 130 mmHg se relaciona con mayor reducción de los accidentes cerebrovasculares, pero no tiene efecto en otros eventos cardiovasculares.

En resumen, la evidencia disponible indica que es razonable reducir la PA de los pacientes con DM hasta $< 140/85$ mmHg. Es importante señalar que una reducción adicional puede conllevar un aumento de los eventos adversos graves, sobre todo en pacientes de edad avanzada y con mayor duración de la DM2. Por lo tanto, se debe considerar cuidadosamente los riesgos y los beneficios individuales del control intensivo de la PA.

6.3.2. Manejo de la reducción de la presión arterial

Las intervenciones sobre el estilo de vida, que incluyen la restricción de la ingesta de sal y la pérdida de peso, son la base terapéutica para todos los pacientes con hipertensión; no obstante, a menudo estas intervenciones son insuficientes para un control adecuado de la PA (para más detalles, véase la sección 6.1).

Tratamiento farmacológico: el efecto en resultados cardiovasculares del tratamiento farmacológico se ha verificado en muy pocos estudios clínicos controlados y aleatorizados que hayan comparado la eficacia de los fármacos reductores de la PA dirigidos específicamente a pacientes con DM^{191,198,199}. No obstante, existen bastantes estudios clínicos controlados y aleatorizados con subgrupos de DM de un tamaño considerable que han publicado resultados específicos de este subgrupo²⁰⁰⁻²⁰⁷. Parece ser que el bloqueo del SRAA mediante un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II), ofrece unos resultados particularmente positivos, especialmente en el tratamiento de la hipertensión de pacientes con DM de alto riesgo cardiovascular^{200,201,205-207}. La evidencia también respalda la eficacia de los IECA, más que los antagonistas de los canales del calcio, como tratamiento inicial cuando la intención sea prevenir o retrasar la ocurrencia de microalbuminuria en pacientes hipertensos con DM²⁰⁸. El bloqueo doble del SRAA combinando un IECA con un

ARA-II no ha demostrado beneficios adicionales en el estudio ONTARGET y, sin embargo, se ha asociado a un mayor número de eventos adversos. En el estudio ALTITUDE, la adición de aliskiren al bloqueo del SRAA en pacientes con DM2 con riesgo elevado de eventos cardiovasculares y renales no ha disminuido los eventos cardiovasculares e incluso puede haber sido perjudicial^{209,210}. Puesto que los pacientes con DM tienden a tener PA elevada durante la noche, se debe considerar la administración de los fármacos antihipertensivos en el momento de irse a dormir, idealmente después de una evaluación ambulatoria del perfil de PA de 24 h del paciente.

Un aspecto que ha sido objeto de discusión en las décadas pasadas es si las acciones metabólicas de varios fármacos reductores de la PA son importantes para los resultados cardiovasculares a largo plazo. Está bien establecido que el uso de tiacidas y bloqueadores beta se asocia a aumento del riesgo de sufrir DM2, en comparación con los antagonistas de los canales del calcio y los inhibidores del SRAA²¹¹. No se sabe si el tratamiento con bloqueadores beta y tiacidas, o con diuréticos similares a la tiacida, en pacientes con DM2 establecida produce algún efecto metabólico adverso de importancia clínica. La observación del estudio UKPDS de que el control de la hiperglucemia —contrariamente al control eficaz de la PA— tiene una influencia relativamente menor en los resultados clínicos cardiovasculares indica que los efectos metabólicos negativos pueden ser menos importantes cuando se trata la hipertensión de los pacientes con DM, al menos en lo que se refiere a las complicaciones macrovasculares. Por lo tanto, mientras que se debe evitar el uso de fármacos con efectos metabólicos negativos —particularmente la combinación de un diurético y un bloqueador beta— como tratamiento de primera elección para pacientes hipertensos con SM, el objetivo de reducir la PA parece más importante que las alteraciones menores del estado metabólico en los pacientes con DM establecida. Un metanálisis reciente ha enfatizado la prioridad de reducir la PA sobre la elección de la clase de fármaco²¹². En ausencia de comorbilidad cardíaca, los bloqueadores beta no son la primera elección para el tratamiento de la hipertensión^{205,206}. El control adecuado de la PA a menudo requiere un tratamiento combinado con un inhibidor del SRAA y un antagonista de los canales del calcio o un diurético. El estudio ACCOMPLISH ha indicado que la combinación del antagonista de los canales del calcio amlodipino más IECA es superior a la combinación de hidroclorotiazida más IECA²⁰⁷. En 6.946 pacientes con DM, el número de eventos primarios fue 307 en el grupo tratado con amlodipino más un IECA y 383 en el grupo tratado con hidroclorotiazida añadida al benazepril ($p = 0,003$), a pesar de una reducción de la PA similar en ambos grupos.

6.3.3. Conclusiones

El objetivo principal del tratamiento de la hipertensión de los pacientes con DM debe ser reducir la PA a valores $< 140/85$ mmHg. Para alcanzar este objetivo, la mayoría de los pacientes requieren una combinación de fármacos hipotensores. Para pacientes con hipertensión y nefropatía con proteinuria franca, se puede considerar un valor de PA aún más bajo (sistólica < 130 mmHg) si el paciente lo tolera bien (véase la sección 8). Se puede usar cualquiera de los fármacos reductores de PA actualmente disponibles, pero la evidencia da fuerte respaldo a la inclusión de un inhibidor del SRAA (IECA/ARA-II) en caso de proteinuria. Es necesario tener presente que muchos pacientes con DM no alcanzan el objetivo de PA recomendado²¹³. También es importante mencionar que, contrariamente a lo publicado sobre control glucémico y estatinas¹⁵⁵, no existe un legado de hipertensión o efecto memoria¹⁹⁴. En consecuencia, se recomienda un control con monitorización continua y un ajuste médico adecuado.

Estas conclusiones principales en relación con el tratamiento de los pacientes con DM e hipertensión son coherentes con la «Reevaluación de las Guías Europeas de Práctica Clínica sobre Hipertensión» de 2009 (*Re-appraisal of the European Guidelines on Hypertension 2009*)²¹⁴ y con la actualización de la guía de práctica clínica europea sobre hipertensión de 2013 (*European Guidelines for Hypertension 2013*)²¹⁵.

6.3.4. Aspectos de conocimiento incompleto

- No se conoce bien las consecuencias de las combinaciones multifarmacológicas para reducir la PA de los pacientes ancianos.
- La evidencia sobre eficacia o perjuicio en cuanto a complicaciones macrovasculares con los fármacos reductores de la PA, administrados solos o en combinación, es débil.
- La comprensión del papel de la rigidez arterial para predecir el riesgo cardiovascular, más allá de los factores de riesgo convencionales, en pacientes con DM es pobre.
- No se conoce los objetivos óptimos de PA.
- ¿Son clínicamente relevantes los efectos secundarios metabólicos de los bloqueadores beta o los diuréticos?

6.3.5. Recomendaciones sobre el control de la presión arterial en la diabetes

Recomendaciones sobre el control de la presión arterial en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda el control de PA de los pacientes con DM e hipertensión para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares	I	A	189-191, 193-195
Se recomienda el tratamiento individualizado de los pacientes con hipertensión y DM, con un objetivo de PA < 140/85 mmHg	I	A	191-193, 195
Se recomienda el uso de varios fármacos antihipertensivos combinados para conseguir el control de la PA	I	A	192-195, 205-207
Se recomienda un inhibidor del SRAA (IECA o ARA-II) para el tratamiento de la hipertensión en la DM, especialmente en presencia de proteinuria o microalbuminuria	I	A	200, 205-207
Se debe evitar la administración simultánea de dos inhibidores del SRAA en pacientes con DM	III	B	209,210

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

6.4. Dislipemia

6.4.1. Fisiopatología

En sujetos con DM1 y buen control glucémico, el patrón de anomalías lipídicas contrasta con el de la DM2, ya que en la DM1 los TG séricos son normales y el cHDL está en la banda superior de la normalidad o ligeramente elevado. Este patrón está ligado al tratamiento con insulina, que aumenta la actividad de la lipoproteinlipasa en el tejido adiposo y la tasa de recambio de las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Sin embargo, los cambios cualitativos de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y alta densidad (HDL) podrían ser aterogénicos.

Hay un conjunto de anomalías de lípidos y lipoproteínas que acompañan a la DM2 y afectan a todas las clases de lipoproteínas (tabla 9). Los dos componentes principales son la elevación moderada de los TG en ayunas y posprandiales y el cHDL bajo. Otras características comprenden la elevación de lipoproteínas ricas en TG (TRL), incluidos los restos de quilomicrones y VLDL, así como partículas pequeñas de LDL.

Todos estos componentes no son anomalías aisladas, sino que tienen vínculos metabólicos. La sobreproducción de partículas de VLDL

Tabla 9

Características de la dislipemia en la diabetes mellitus tipo 2

- La dislipemia es un importante factor de riesgo de ECV
- La dislipemia es un grupo de trastornos lipídicos y lipoproteicos, entre ellos aumentos de TG en ayunas y posprandial, ApoB, partículas de LDL pequeñas y densas y reducción de cHDL y ApoA
- El aumento del perímetro de la cintura y la elevación de los TG son una herramienta sencilla para identificar a los sujetos de alto riesgo con síndrome metabólico

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

de gran tamaño junto con el aumento de la secreción de TG y ApoB-100 conducen a la generación de partículas pequeñas y densas de LDL y la disminución de cHDL. Como las partículas de VLDL, las partículas de LDL y las partículas residuales transportan una única molécula de ApoB-100, la dislipemia se caracteriza por una elevación de la concentración de ApoB. En consecuencia, la naturaleza maligna de la dislipemia en la DM2 no siempre se pone de manifiesto mediante una determinación lipídica habitual, ya que el cLDL permanece dentro de la normalidad y a menudo se puede caracterizar mejor utilizando el colesterol no-HDL. Hay considerable evidencia de que el desequilibrio entre la captación y la liberación hepática de lípidos produce una acumulación excesiva de grasa en el hígado (esteatosis hepática no alcohólica). El aumento del flujo de AGL procede tanto de los AGL sistémicos como de la lipogénesis *de novo* en el contexto de la RI^{216,217}. Por lo tanto, el contenido de las grasas del hígado y la RI hepática parecen ser causa de la sobreproducción de partículas de VLDL de gran tamaño en sujetos con DM2.

La menor eliminación de las partículas de VLDL de gran tamaño junto con el aumento de la concentración de ApoC contribuye a una hipertrigliceridemia más intensa²¹⁸. Así pues, los defectos metabólicos duales participan en el desarrollo de la hipertrigliceridemia de las personas con DM2. Los datos recientes indican que parte del exceso del aporte lipídico al hígado en presencia de obesidad puede deberse a una respuesta de mala adaptación del tejido adiposo a las reservas de AGL circulantes, que produce el depósito graso ectópico y la lipotoxicidad subyacentes a la dislipemia de la DM y la RI²¹⁹.

6.4.2. Epidemiología

El registro *European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events* (EUROASPIRE III)^{220,221} ha documentado que la prevalencia global de la elevación de TG y disminución de cHDL es casi el doble que la prevalencia observada en el EUROASPIRE II, debido al aumento de la DM2 y la obesidad. Un estudio poblacional de 75.048 pacientes con DM2 basado en el registro nacional de diabetes de Suecia ha publicado que el 49% de los pacientes no recibían fármacos hipolipemiantes. El 55% de los pacientes tratados tenían cifras de TG < 1,7 mmol/l y alrededor de dos tercios tenían cifras de cHDL normales²²². Los resultados del mismo registro han revelado que dos tercios de los pacientes que recibían tratamiento hipolipemiente alcanzaron concentraciones de cLDL < 2,5 mmol/l²²³. No obstante, más del 70% de los pacientes con historia de ECV tenían cLDL > 1,8 mmol/l. Es importante señalar que solo se usaron dosis moderadas de las diferentes estatinas, lo que pone de manifiesto la necesidad de intensificar el tratamiento y corregir este problema del manejo terapéutico.

Dislipemia y riesgo vascular en la diabetes mellitus tipo 2

Hay gran cantidad de datos de casos y controles, estudios mecanísticos, genéticos y observacionales de gran tamaño que indican una asociación causal entre la elevación de partículas ricas en TG y

sus partículas residuales, la reducción de cHDL y el riesgo de ECV^{224,225}. Los resultados de los estudios con estatinas refuerzan el concepto de que la concentración baja de HDL es un marcador independiente de riesgo de ECV, incluso en pacientes que no tienen una elevación importante del cLDL^{226,227}. Los datos de los estudios FIELD y ACCORD han demostrado que la tasa de eventos cardiovasculares es significativamente mayor en los pacientes con dislipemia (cLDL, 2,6 mmol/l [100 mg/dl]; TG \geq 2,3 mmol/l y cHDL \leq 0,88 mmol/l)^{228,229}. En el estudio FIELD²³⁰, las variables basales que mejor predicaban los eventos cardiovasculares durante un seguimiento de 5 años fueron los cocientes lipídicos (colesterol no-HDL/cHDL y colesterol total/cHDL). El cociente ApoB/ApoA está relacionado con los resultados cardiovasculares, pero este cociente no fue superior a los cocientes de lípidos tradicionales. Entre las concentraciones de lípidos y lipoproteínas basales individuales, cHDL, ApoA, colesterol no-HDL y ApoB predijeron individualmente los eventos cardiovasculares, aunque ApoA y ApoB no fueron mejores que cHDL o colesterol no-HDL. La potencia de los TG séricos para predecir eventos de ECV estaba atenuada por el ajuste por cHDL. Estos resultados fueron inesperados, ya que la dislipemia de la DM es un conjunto de anomalías caracterizadas por elevaciones de ApoB y partículas pequeñas y densas de LDL. Sin embargo, estos datos están totalmente de acuerdo con los resultados del estudio ERFC²³¹, basado en 68 estudios, que incluyó a 302.430 participantes sin historia de ECV. En este análisis, el colesterol no-HDL y la ApoB, por separado, presentaron una asociación similar con la enfermedad coronaria independientemente de la presencia de DM. El estudio ERFC ha descrito que un aumento de 1 desviación estándar en el cHDL (0,38 mmol/l o 15 mg/dl) estaba asociado a una reducción del 22% del riesgo de enfermedad coronaria. Las HR del colesterol no-HDL y el cHDL fueron similares a los observados para ApoB y ApoA y el colesterol no-HDL fue el mejor marcador para identificar el riesgo asociado a la elevación de proteínas ricas en TG en la práctica clínica. También se está apoyando el uso de ApoB y ApoB/ApoA como marcadores de riesgo de ECV en la DM2.

6.4.3. Manejo de la dislipemia

Diabetes mellitus tipo 2

Se dispone de datos exhaustivos y consistentes sobre el mecanismo de acción y la eficacia de las estatinas en la prevención de eventos cardiovasculares en la DM2²³². Los beneficios del tratamiento con estatinas en reducción de cLDL y eventos cardiovasculares se han observado en todos los análisis de subgrupos de los principales estudios controlados y aleatorizados²³³. En un metanálisis de 14 estudios controlados y aleatorizados que incluyeron a 18.686 sujetos con DM, la duración media del seguimiento ha sido de 4,3 años, con 3.247 eventos vasculares mayores. El estudio ha descrito un 9% de reducción en la mortalidad por cualquier causa y un 21% de reducción en la incidencia de eventos vasculares mayores por cada 1 mmol/l de reducción de cLDL (RR = 0,79; IC99%, 0,72-0,87; $p < 0,0001$), similar a lo observado en pacientes no diabéticos. La magnitud del beneficio se asocia a la reducción absoluta de cLDL, lo que subraya la relación positiva entre cLDL y riesgo de ECV y ya se pone de manifiesto con un valor basal de cLDL tan bajo como 2,6 mmol/l²³⁴.

Los resultados del primer metanálisis de eventos cardiovasculares sobre tratamiento con estatinas intensivo frente a moderado muestran un 16% de reducción de riesgo de muerte coronaria o IM²³⁵. Los resultados de 10 estudios clínicos controlados y aleatorizados, que incluyeron a 41.778 pacientes seguidos durante 2,5 años, han demostrado que la dosis intensiva de estatina reduce el objetivo combinado de enfermedad coronaria en un 10% (IC95%, 0,84-0,96; $p < 0,0001$), pero no reduce la mortalidad por ECV²³². En un subgrupo de pacientes con SCA, el tratamiento intensivo con estatinas redujo la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por ECV. La reducción intensiva

de cLDL con estatinas tuvo efecto beneficioso en la progresión del ateroma en pacientes diabéticos y no diabéticos²³⁶.

La intensificación de la reducción de cLDL también se puede conseguir añadiendo ezetimiba a una estatina, aunque todavía no hay resultados de ningún estudio clínico controlado y aleatorizado que demuestre que esta combinación tiene un impacto significativo en los resultados de ECV. No obstante, el estudio IMPROVE-IT (ClinicalTrials.gov: NCT00202878) está en marcha. Un análisis de los resultados agrupados sobre seguridad, que compara el perfil de eficacia y seguridad del tratamiento combinado con ezetimiba/estatina frente a la monoterapia con estatina en pacientes diabéticos y no diabéticos ($n = 21.794$)²³⁷, ha documentado que el tratamiento combinado se asocia a mayor efecto en todas las determinaciones lipídicas principales. El estudio SHARP ha descrito una reducción del 17% de todos los eventos ateroscleróticos mayores en la enfermedad renal crónica tratada con simvastatina más ezetimiba diariamente frente a placebo²³⁸. En este contexto, es necesario subrayar que, aunque la reducción relativa de eventos puede ser similar para las personas con y sin DM, el beneficio absoluto es mayor para los pacientes diabéticos debido a que tienen mayor riesgo.

Diabetes mellitus tipo 1

El metanálisis CTT incluyó a 1.466 pacientes con DM1 y una media de edad de 55 años y en la mayoría de los casos con eventos previos de ECV. Este análisis ha demostrado una reducción del riesgo de eventos de ECV similar (RR = 0,79; IC95%, 0,62-1,01) a la observada en la DM2 (p para interacción = 1), verificándose el resultado a pesar de una diferencia estadística en el límite de la significación en el subgrupo²³⁴. Hay que mencionar que no se dispone de datos sobre la eficacia del tratamiento con estatinas en poblaciones más jóvenes con DM1. No obstante, en la DM1 el tratamiento con estatinas de los pacientes con alto riesgo de ECV se debe evaluar caso a caso, independientemente de la concentración de cLDL (p. ej., pacientes con DM1 y alteración renal).

Prevención primaria

El estudio CARDS ha evaluado los beneficios de una estatina en pacientes con DM2 y al menos uno de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, tabaquismo activo, retinopatía o albuminuria²³⁹. En este estudio, se aleatorizó a 2.838 pacientes con DM2 a recibir atorvastatina 10 mg/día o placebo. Se tuvo que interrumpir el estudio prematuramente porque se produjo una reducción del 37% (IC95%, -52 a -17; $p = 0,0001$) del objetivo principal (primer evento coronario agudo). El estudio HPS ha incluido a 2.912 pacientes (principalmente con DM2) sin ECV previa. La simvastatina (40 mg/día) redujo el objetivo principal combinado en un 33% ($p = 0,0003$; IC95%, 17-46)²⁴⁰. En el análisis de subgrupos del estudio ASCOT de los pacientes diabéticos que no tenían ECV, la administración de 10 mg de atorvastatina redujo la tasa de eventos cardiovasculares mayores y procedimientos en un 23% (IC95%, 0,61-0,98; $p = 0,04$)²⁴¹.

Seguridad del tratamiento con estatinas

Los resultados publicados de los principales estudios clínicos controlados y aleatorizados demuestran que las estatinas son seguras y se toleran bien²⁴². La frecuencia de eventos adversos, excepto en el caso de síntomas musculares, es rara. En la mayor parte de los casos de miopatía o rhabdomiolisis, hay interacciones farmacológicas y administración de dosis de estatinas superiores a las estándar²⁴³. Se debe evitar la combinación de gemfibrozilo y estatinas debido a la interacción farmacológica, pero no hay problemas de seguridad con el fenofibrato y las estatinas^{228,229}.

Un metanálisis que incluyó a 91.140 participantes ha descrito que el tratamiento con estatinas se asocia a riesgo de DM2 de nueva apa-

rición (OR = 1,09; IC95%, 1,0-1,2; I^2 = 11%), que aumenta con la edad²⁴⁴. Los resultados se traducen en 1 caso de DM2 después de haber tratado a 255 pacientes durante 4 años. En un tiempo similar, las estatinas podrían prevenir 5,4 eventos cardiovasculares por cada 1 mmol/l de reducción de cLDL. Un metanálisis de cinco estudios con estatinas ha descrito que el riesgo de DM de nueva aparición aumenta con el tratamiento intensivo (atorvastatina o simvastatina 80 mg/día) (OR = 1,12; IC95%, 1,04-1,22; I^2 = 0%), comparado con el tratamiento de dosis moderada (simvastatina 20 mg o pravastatina 40 mg)²⁴⁵. En el grupo intensivo, se observaron 2 casos adicionales de DM de nueva aparición cada 1.000 pacientes-año, mientras que el número de eventos de ECV fue de 6,5 casos menos. Recientemente, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos ha aprobado modificaciones en el prospecto relativas al aumento de la glucosa sanguínea y la HbA_{1c} para los fármacos que pertenecen a la clase de las estatinas (www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM293474.pdf). La FDA sigue considerando que el pequeño riesgo de sufrir DM está claramente superado por el beneficio que supone la reducción de los eventos cardiovasculares^{245,246}. Un metanálisis de 27 estudios aleatorizados aporta más evidencia sobre la seguridad de las estatinas al demostrar que, en sujetos con un riesgo de eventos vasculares mayores a 5 años < 10%, cada 1 mmol/l de reducción de cLDL produce una reducción absoluta en los eventos vasculares mayores de aproximadamente 11/1.000 durante 5 años sin aumento de la incidencia de cáncer o muerte por otras causas. Este beneficio excede ampliamente cualquier peligro conocido relacionado con el tratamiento con estatinas²⁴⁷.

Riesgo residual en personas que reciben tratamiento reductor de LDL

Los pacientes con DM2 que consiguen el objetivo de cLDL siguen presentando alto riesgo de ECV²²⁴, este riesgo residual tiene relación con muchos factores, como la elevación de proteínas rica en TG, el cHDL bajo y la presencia de partículas pequeñas y densas de LDL. Se ha propuesto que tratar los TG elevados (> 2,2 mmol/l) y el cHDL bajo (< 1,0 mmol/l) puede proporcionar beneficios adicionales. En el estudio FIELD, el tratamiento con fenofibrato no redujo el objetivo principal (muerte por enfermedad coronaria e IM no fatal), pero los eventos por ECV se redujeron de 14 a 12,5% (HR = 0,9; IC95%, 0,80-0,99; p = 0,035)^{228,248}. En el estudio ACCORD, se asignó a 5.518 pacientes a recibir fenofibrato más simvastatina (20-40 mg diarios) o placebo, sin ningún efecto adicional en el objetivo principal. En un análisis de subgrupos preespecificado de sujetos con TG > 2,3 mmol/l (> 204 mg/dl) y cHDL < 0,9 mmol/l (< 34 mg/dl), el riesgo cardiovascular se redujo en un 31% en el grupo de fenofibrato más simvastatina (interacción entre pacientes con y sin este perfil lipídico, p = 0,06)²²⁹. Un análisis de subgrupos de personas dislipémicas (TG > 2,3 mmol/l y cHDL < 0,9 mmol/l) del estudio FIELD ha revelado una reducción del 27% del riesgo de ECV²²⁸. Tanto en el estudio FIELD como en el ACCORD, el tratamiento con fenofibrato se ha asociado a una reducción considerable de los TG (22%), mientras que el aumento del cHDL ha sido menor de lo esperado (+2% y +2,4% respectivamente). Un metanálisis ha confirmado los beneficios clínicos de los fibratos en los eventos cardiovasculares mayores, pero no en la mortalidad cardiovascular^{249,250}. Los efectos parecen relacionados con el efecto beneficioso en los TG²⁵⁰.

Estrategias dirigidas a aumentar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Según los estudios epidemiológicos y la evidencia aportada por muchos estudios clínicos sobre estatinas²¹⁸, la concentración de cHDL se correlaciona inversamente con la ECV. Una concentración baja de cHDL se asocia a un aumento de la concentración de TG y se observa frecuentemente en pacientes con SM o DM. A pesar de esto, el tratamiento del cHDL bajo para la prevención de ECV no se apoya en la evidencia. Dos estudios clínicos controlados y aleatorizados recientes,

que han usado los inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) torcetrapib y dalcetrapib^{251,252}, no han podido demostrar su eficacia para reducir los eventos cardiovasculares a pesar de aumentar el cHDL en un 30-40%. Una posible explicación de estos hallazgos puede estar relacionada con las características funcionales anómalas de las partículas de HDL. Si esto es cierto, el mero aumento de estas partículas, sin que se produzca ninguna mejoría en su función, no debería modificar el riesgo de ECV.

Las herramientas farmacológicas actualmente disponibles para aumentar el cHDL en los pacientes diabéticos son escasas. El fenofibrato tiene una eficacia insignificante en este sentido, mientras que la niacina (N-ER) posee propiedades potencialmente interesantes y es capaz de aumentar el cHDL en un 15-30% con un aumento asociado de la ApoA-1^{224,253}, además de reducir los TG (hasta un 35%), el cLDL (alrededor de un 20%) y la ApoB y lipoproteína(a) (Lp(a)) (alrededor de un 30%). Aunque un estudio ha demostrado que tiene efectos favorables en parámetros angiográficos y la reducción del área de la pared carotídea cuantificada por imagen con resonancia magnética después de 1 año de tratamiento²⁵⁴, dos estudios clínicos recientes no han confirmado la utilidad de la N-ER para la prevención cardiovascular. El estudio AIM-HIGH no ha demostrado beneficio adicional de la N-ER en pacientes con SM²⁵⁵. En el estudio HPS-2 THRIVE, se aleatorizó a 25.673 pacientes con vasculopatía conocida a recibir placebo o N-ER/laropirant sobre un tratamiento de estatina o estatina/ezetimiba. Este estudio tuvo que interrumpirse prematuramente después de un seguimiento medio de 3,9 años. En ese momento, el 15,0% de los pacientes del grupo control y el 14,5% del grupo N-ER/laropirant (diferencias no significativas) habían alcanzado el objetivo principal combinado de muerte cardiaca, IM no fatal, accidente cerebrovascular o revascularización coronaria. Además, se produjo un significativo (3,7%) exceso de riesgo absoluto de complicaciones diabéticas y un significativo (1,8%) exceso de riesgo de DM de nueva aparición. Asimismo, el tratamiento con N-ER causó un 1,4% más riesgo de infección y un 0,7% más riesgo de sangrado, incluido un riesgo aumentado de ictus hemorrágico²⁵⁶. Basándose en estos resultados, la Agencia Europea del Medicamento retiró la licencia de marketing para la combinación N-ER/laropirant.

Hasta ahora, las intervenciones sobre el estilo de vida, como el abandono del tabaquismo, el aumento de la actividad física, la reducción de peso y la disminución del consumo de hidratos de carbono de absorción rápida, sigue siendo la piedra angular del tratamiento para incrementar la concentración de HDL.

Para pacientes con TG elevados (> 5,4 mmol/l), las recomendaciones sobre los hábitos de vida (con especial atención a la reducción de peso corporal y al abuso en el consumo de alcohol, cuando sea relevante) y la mejora en el control de la glucosa son los objetivos principales. Los riesgos asociados a los TG son el desarrollo de pancreatitis aguda y polineuropatía. En un análisis agrupado de resultados procedentes de estudios aleatorizados, el uso de estatinas se asoció a menor riesgo de pancreatitis en pacientes con TG normales o ligeramente aumentados. Los fibratos no son protectores e incluso pueden aumentar el riesgo²⁵⁷. Los ácidos grasos n-3 (2-4 g/día) pueden utilizarse para bajar la concentración de TG en personas que los tengan elevados²⁵⁸, aunque no hay evidencia de que este tipo de suplementos tenga beneficios cardiovasculares para los pacientes diabéticos.

6.4.4. Lagunas en el conocimiento actual

- Se tiene que estudiar más profundamente el papel de las partículas de HDL en la regulación de la secreción de insulina por las células beta.
- No se conoce bien qué eficacia y seguridad tienen los fármacos que aumentan o mejoran las partículas de cHDL.
- Es preciso aclarar las contribuciones relativas de la función de HDL y la concentración plasmática de HDL en la patogenia de la ECV.

6.4.5. Recomendaciones sobre el manejo de la dislipemia en la diabetes

Recomendaciones sobre el manejo de la dislipemia en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda tratamiento con estatinas para pacientes con DM1 y 2 de muy alto riesgo (es decir, DM combinada con ECV, enfermedad renal crónica grave o uno o más FRCV o daño en órgano diana) con un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o, cuando ese objetivo terapéutico no pueda alcanzarse, al menos una reducción de cLDL ≥ 50%	I	A	227,234, 238
Se recomienda tratamiento con estatinas para pacientes con DM2 de alto riesgo (sin ningún otro FRCV ni daño en órganos diana) con un objetivo de cLDL < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl)	I	A	227,234
Se puede considerar las estatinas para pacientes con DM1 alto riesgo de eventos cardiovasculares independientemente de la concentración basal de cLDL	IIb	C	—
Se puede considerar un objetivo secundario de colesterol no-HDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) para pacientes con DM de muy alto riesgo y < 3,3 mmol/l (< 130 mg/dl) para pacientes de alto riesgo	IIb	C	—
Se debe considerar la intensificación del tratamiento con estatinas antes de introducir un tratamiento combinado con ezetimiba	IIa	C	—
No se recomienda el uso de fármacos que aumentan el cHDL para prevenir la ECV en la DM2	III	A	251,252, 256

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

6.5. Función plaquetaria

La activación plaquetaria desempeña un papel esencial en la iniciación y la progresión de la aterotrombosis²⁵⁹. Numerosos grupos²⁶⁰ han descrito las alteraciones en la agregación de las plaquetas en la DM *ex vivo*, y se ha identificado tanto la hiperglucemia posprandial como la persistente como determinantes principales de la activación plaquetaria *in vivo* en las fases precoces y tardías de la historia natural de la DM2^{261,262}.

6.5.1. Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) inhibe la activación y la agregación plaquetarias dependientes del tromboxano (TX) A₂ mediante la inactivación irreversible de la actividad de la COX-1²⁶³. No hay estudios formales que hayan examinado específicamente la dependencia de la dosis y la duración de su efecto antiplaquetario en pacientes con DM2, actualmente se recomienda el uso de AAS en dosis de 75-162 mg una vez al día, es decir, iguales dosis e intervalo que para los sujetos sin DM^{263,264}. No obstante, la administración de una dosis baja de AAS una vez al día puede producir una inhibición incompleta de la actividad plaquetaria de COX-1 y de la función plaquetaria dependiente de TXA₂²⁶⁵⁻²⁶⁷, posiblemente debido a un aumento del recambio plaquetario en diabéticos²⁶⁸. La evidencia de esta posibilidad demuestra efectos potencialmente beneficiosos, en cuanto a eficacia duradera, con AAS dos veces al día para pacientes con DM y ECV^{268,269}.

Prevención secundaria

La primera revisión colaborativa de la *Antiplatelet Trialists' Collaboration* demostró que el tratamiento antiplaquetario (princi-

palmente con AAS) es igualmente efectivo en pacientes con ECV preexistente sintomática, independientemente de la presencia de DM²⁷⁰. En esta revisión se analizaron los datos individuales en cuanto a «eventos vasculares graves» (IM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte vascular) de aproximadamente 4.500 pacientes diabéticos incluidos en los estudios aleatorizados, y se vio que el tratamiento con fármacos antiplaquetarios producía una reducción proporcional de aproximadamente un cuarto²⁷⁰. Por lo tanto, no hay una razón clara para tratar a los pacientes con DM y ECV de modo diferente que a los pacientes no diabéticos, y la dosis baja de AAS está recomendada tanto para el tratamiento agudo de los síndromes isquémicos como para la prevención secundaria²⁶³.

Prevención primaria

La dosis baja de AAS está recomendada por diversas organizaciones norteamericanas en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en adultos con DM^{264,271}. No obstante, no se dispone de evidencia directa sobre su eficacia y su seguridad en este contexto y la que hay no es concluyente^{272,273}. En consecuencia, en el metanálisis más actualizado, que incluye tres estudios llevados a cabo específicamente en pacientes con DM y otros seis estudios en los que estos pacientes son un subgrupo dentro de una población más amplia, el AAS se ha asociado a una reducción no significativa del 9% del riesgo de eventos coronarios (RR = 0,91; IC95%, 0,79-1,05) y a una reducción no significativa del 15% del riesgo de accidente cerebrovascular (RR = 0,85; IC95%, 0,66-1,11)²⁶⁴. Es importante destacar que el número total de pacientes con DM incluidos en estos nueve estudios clínicos era 11.787, con unas tasas de eventos coronarios extrapoladas a 10 años que variaban desde un valor tan bajo como el 2,5% a uno tan alto como el 33,5%²⁶⁴. De la interpretación de estos resultados, se desprende que el AAS puede producir una moderada reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, aunque la escasez de datos disponibles impide hacer una estimación precisa del tamaño del efecto. Debido a esta incertidumbre, el tratamiento antiplaquetario con AAS para adultos con bajo riesgo de ECV no está recomendado por el Quinto Grupo de Trabajo de la ESC y Otras Sociedades para la Prevención de ECV en la Práctica Clínica⁸⁹.

Cociente riesgo/beneficio del ácido acetilsalicílico

Según los resultados de un metanálisis de los seis estudios clínicos principales sobre prevención, el AAS se asocia a un aumento del 55% de riesgo de sangrado extracraneal (principalmente gastrointestinal) tanto en sujetos sin DM (la mayoría) como en diabéticos²⁷⁴. En cuanto al balance entre el beneficio potencial del AAS y su riesgo en el contexto de la prevención primaria, estos resultados posiblemente sean el mejor escenario, ya que se han excluido los pacientes con mayor riesgo de sangrado gastrointestinal y los pacientes ancianos están infrarrepresentados²⁷⁴. En el mismo análisis, la presencia de DM en condiciones basales se ha asociado al doble de eventos vasculares pero también a un riesgo de hemorragia extracraneal grave un 50% mayor durante el seguimiento²⁷⁴.

Tanto la guía de práctica clínica de la *Endocrine Society* como el posicionamiento científico de ADA/AHA/ACCF están a favor del uso de AAS en adultos con DM cuando el riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años sea > 10%^{271,264}. No obstante, se hace poco énfasis en ambos documentos sobre la necesidad de valorar la variable riesgo de sangrado del paciente. Mientras que el riesgo anual de eventos cardiovasculares de los pacientes con DM²⁶⁴ puede variar aproximadamente en 10 veces, se calcula que el riesgo anual de hemorragia del tracto gastrointestinal superior de la población general puede variar en hasta 100 veces, dependiendo de la edad y la historia clínica de úlcera péptica^{263,275}.

6.5.2. Bloqueadores de los receptores P2Y₁₂

El clopidogrel, un bloqueador irreversible del receptor P2Y₁₂ de ADP, es una alternativa válida para los pacientes con intolerancia a AAS o vasculopatía periférica sintomática, debido a que tiene un amplio espectro de indicaciones en la prevención secundaria a largo plazo, de forma parecida al AAS^{276,277}. Además, el clopidogrel (75 mg una vez al día) ha mostrado efectos cardioprotectores aditivos cuando se combina con una dosis baja de AAS (75-160 mg una vez al día) para pacientes con SCA y para quienes se someten a ICP²⁷⁶. Sin embargo, hay evidencia procedente del estudio CHARISMA de que el clopidogrel, cuando se añade al tratamiento con AAS, puede tener efectos deletéreos en pacientes con nefropatía avanzada²⁷⁸. Otros bloqueadores de P2Y₁₂ más efectivos son el prasugrel y el ticagrelor, un bloqueador de P2Y₁₂ reversible²⁷⁶. En el estudio TRITON-TIMI 38, el prasugrel (60 mg de dosis de carga, seguidos de 10 mg diarios) ha mostrado clara superioridad sobre el clopidogrel (300 mg de dosis de carga, seguidos de 75 mg diarios) en la prevención de los eventos isquémicos recurrentes tras un SCA: no obstante, en la cohorte general, este beneficio conllevó un aumento del riesgo de hemorragia grave de la clasificación TIMI (trombolisis en el infarto de miocardio)²⁷⁹. En un subestudio de DM, se observó una reducción similar en los eventos isquémicos recurrentes, pero en la cohorte de pacientes diabéticos este efecto no se acompañó de un aumento de sangrados²⁸⁰. El ticagrelor (180 mg de dosis de carga, seguidos de 90 mg dos veces al día) también fue más efectivo que el clopidogrel (300-600 mg dosis de carga, seguidos de 75 mg diarios) en la reducción de muerte por causa cardiovascular y mortalidad total a los 12 meses en la cohorte general tras SCA²⁸¹ y se ha asociado a una reducción de los eventos isquémicos en pacientes diabéticos sin causar un aumento de los sangrados²⁸². Un aspecto importante es que el ticagrelor resultó ser superior al clopidogrel en pacientes con SCA y deterioro renal²⁸³. No hay evidencia convincente de que el clopidogrel u otros fármacos más nuevos sean más o menos efectivos en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos²⁷⁶. Para el uso de estos fármacos en relación con ICP, véase la sección 7.2.

6.5.3. Aspectos de conocimiento incompleto

- No está establecido el régimen antitrombótico óptimo para la prevención primaria de ECV en la DM.

6.5.4. Recomendaciones sobre el tratamiento antiplaquetario en pacientes con diabetes

Recomendaciones sobre el tratamiento antiplaquetario en pacientes con diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
No se recomienda el tratamiento antiagregante con AAS para pacientes diabéticos con bajo riesgo de ECV	III	A	272-274
Se puede considerar el tratamiento antiagregante individualizado en la prevención primaria para pacientes diabéticos de alto riesgo	IIb	C	—
Se recomienda el tratamiento con AAS en dosis de 75-160 mg/día como prevención secundaria en la DM	I	A	270
Se recomienda usar durante 1 año un inhibidor del receptor P2Y ₁₂ para pacientes con DM y SCA y para los sometidos a ICP (la duración depende del tipo de <i>stent</i>). Para pacientes con ICP por SCA, se debe administrar preferiblemente prasugrel o ticagrelor	I	A	276,277, 280,282, 284
Se recomienda clopidogrel como tratamiento antiplaquetario alternativo en caso de intolerancia al AAS	I	B	280,285

AAS: ácido acetilsalicílico; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoyan el nivel de evidencia.

6.6. Enfoques multifactoriales

6.6.1. Principios del manejo multifactorial

Los pacientes con alteraciones de la glucosa necesitan someterse a una evaluación precoz del riesgo para identificar las comorbilidades y los factores que incrementan el riesgo cardiovascular. Esto incluye una valoración de: *a*) factores de riesgo (p. ej., hábitos de vida, como tabaquismo, hipertensión y dislipemia); *b*) enfermedad microvascular y macrovascular y disfunción autonómica; *c*) comorbilidades (p. ej., IC y arritmias); *d*) isquemia inducible mediante prueba de esfuerzo, ecocardiografía de estrés o escintigrafía miocárdica, y *e*) viabilidad miocárdica y función del VI mediante eco-Doppler o imagen por resonancia magnética²⁸⁶. La fiabilidad de la prueba de esfuerzo, la ecocardiografía de estrés o la escintigrafía miocárdica es motivo de especial preocupación para la detección de la isquemia en la DM. Los factores de confusión son un umbral alto de dolor debido a disfunción autonómica, la naturaleza multiviso de la enfermedad coronaria, las anomalías electrocardiográficas, la coexistencia de EAP y el uso de múltiples medicaciones.

El riesgo total de complicaciones cardiovasculares está relacionado, en gran medida, con las interacciones sinérgicas entre la RI, la disfunción de las células beta y la consiguiente hiperglucemia, pero también con la acumulación de FRCV. Por consiguiente, la prevención adecuada del riesgo depende de la detección y el manejo exhaustivos de todos los factores de riesgo modificables, como se ha demostrado mediante el uso de calculadoras de riesgo (p. ej. en UKPDS)¹⁰¹. Es necesario recordar, sin embargo, que este tipo de calculadoras requiere actualizarlas continuamente²⁸⁷. Se puede obtener información adicional en la sección 5.

El ensayo ADDITION²⁸⁸ ha estudiado la factibilidad del tratamiento multifactorial intensificado en pacientes con DM2 en la práctica general. La incidencia de un primer evento cardiovascular fue del 7,2% (13,5/1.000 personas-año) del grupo de manejo intensivo y el 8,5% (15,9/1.000 personas-año) del grupo de manejo habitual (HR = 0,83; IC95%, 0,65-1,05), la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue del 6,2% (11,6/1.000 personas-año) y el 6,7% (12,5/1.000 personas-año) respectivamente (HR = 0,91; IC95%, 0,69-1,21). La conclusión del estudio fue que una intervención dirigida a promover un manejo intensivo precoz en pacientes con DM2 se asocia a una reducción pequeña y no significativa de la incidencia de eventos cardiovasculares y muerte^{26,289}. Cabe advertir de que en el grupo intensivo del estudio ADDITION la mejoría en el control de importantes FRCV (HbA_{1c}, concentraciones de colesterol y PA) fue apenas leve. Por el contrario, el valor de la intervención multifactorial en pacientes con DM y microalbuminuria establecida se ha demostrado en el estudio STENO 2, que aleatorizó en un contexto altamente especializado a 160 participantes a recibir un tratamiento multifactorial intensivo dirigido a objetivos o recibir un tratamiento convencional. Los objetivos en el grupo de tratamiento intensivo fueron HbA_{1c} < 6,5%, colesterol total < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) y PA < 130/80 mmHg. Todos los pacientes de este grupo recibieron bloqueadores del SRAA y dosis baja de AAS. Aunque no se pudo alcanzar los objetivos del tratamiento en todos los casos del grupo de tratamiento intensivo, su manejo general fue considerablemente mejor que el de los pacientes en tratamiento convencional. Esto produjo una reducción de los eventos microvasculares y macrovasculares de alrededor del 50% tras 7,8 años de seguimiento. El objetivo más logrado es el de colesterol, lo que probablemente haga de las estatinas un elemento crucial en la estrategia de prevención integral^{290,291}. Posteriormente, se recomendó el tratamiento dirigido a objetivos a los pacientes de ambos grupos. Se siguió a los pacientes durante 13 años tras la aleatorización. Para entonces los pacientes originalmente aleatorizados al grupo de tratamiento intensivo habían tenido una reducción absoluta de la mortalidad del 20% y la HR de muerte, comparado con el del grupo convencional, fue 0,54 (IC95%,

Tabla 10

Resumen de los objetivos terapéuticos para el manejo de los pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa y enfermedad coronaria

Presión arterial (mmHg) <i>En caso de nefropatía</i>	< 140/85 Sistólica < 130
Control glucémico <i>HbA_{1c} (%)*</i>	Generalmente < 7,0 (53 mmol/mol) Individualizadamente < 6,5%-6,9% (48-52 mmol/mol)
Perfil lipídico <i>cLDL</i>	Pacientes de muy alto riesgo, < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o reducir al 50% por lo menos Pacientes de alto riesgo, < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl)
Función plaquetaria	Pacientes con ECV y DM, AAS 75-160 mg/día
Tabaquismo <i>Tabaquismo pasivo</i>	Cese obligatorio Ninguno
Actividad física	De moderada a vigorosa al menos 150 min/semana
Peso	Objetivo de estabilización del peso para pacientes diabéticos con sobrepeso u obesos acorde con el balance calórico y reducción del peso para sujetos con IG para prevención de DM2
Hábitos dietéticos	
<i>Consumo de grasas (% de la energía de la dieta)</i>	
Total	< 35
Saturadas	< 10
Ácidos grasos insaturados	> 10
Ingesta de fibra en la dieta	> 40 g/día (o 20 g/1.000 kcal/día)

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IG: intolerancia a la glucosa.

*Estándar según el *Diabetes Control and Complication Trial*.

0,3-0,9; $p < 0,02$). La reducción absoluta de riesgo de eventos cardiovasculares fue del 29%. Además, se produjo una reducción sustancial en la nefropatía diabética (RR = 0,4; IC95%, 0,3-0,8; $p < 0,004$) y en la progresión de la retinopatía (RR = 0,6; IC95%, 0,4-0,9; $p = 0,01$)¹⁵⁶. En un análisis de economía de la salud, el manejo intensivo de los pacientes se ha descrito como un tratamiento con mejor relación coste-efectividad que el tratamiento convencional. Debido a que el aumento del coste derivado del manejo intensivo se debe a gastos farmacéuticos y costes de consulta, este tratamiento sería dominante (es decir, permitiría ahorrar costes y salvar vidas usando fármacos genéricos en atención primaria)²⁹².

Los resultados del registro *Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart* respaldan el uso de un enfoque multifactorial como la piedra angular del tratamiento del paciente. De 1.425 pacientes con DM2 conocida y enfermedad coronaria, el 44% recibió tratamiento farmacológico basado en la evidencia, definido como una combinación de AAS, bloqueadores beta, inhibidores del SRAA y estatinas en ausencia de contraindicaciones. Tras 1 año de seguimiento, los pacientes que recibieron esta combinación farmacológica presentaron una mortalidad por cualquier causa significativamente menor (el 3,5 frente al 7,7%; $p = 0,001$) y menos eventos cardiovasculares combinados (el 11,6 frente al 14,7%; $p = 0,05$) que quienes no recibieron una combinación completa de estos fármacos²¹³. La HR ajustada para la interacción entre DM y tratamiento reveló que el uso de un tratamiento basado en la evidencia en la DM2 tiene un efecto protector independiente (HR para muerte = 0,4). Un ejemplo de la insuficiente eficacia del enfoque basado en un único fármaco para reducir la incidencia de ECV procede de un estudio que aleatorizó a 37 participantes insulinoresistentes con sobrepeso/obesos que todavía no tenían DM a fenofibrato, rosiglitazona o dieta con restricción calórica. Ninguno de los tratamientos estudiados se demostró como una intervención terapéutica capaz de normalizar, por sí sola y aisladamente, todos o, al menos, la mayoría de los trastornos metabólicos (p. ej., peso, sensibilidad a la insulina, colesterol, TG o GP poscarga) en estos pacientes con riesgo cardiovascular muy aumentado²⁹³.

Los objetivos del tratamiento se resumen en la tabla 10.

6.6.2. Aspectos de conocimiento incompleto

- Aún no se comprende del todo los efectos pleotrópicos de los tratamientos de reducción de glucosa en los resultados en ECV.

6.6.3. Recomendaciones sobre el manejo multifactorial del riesgo en la diabetes

Recomendaciones sobre el manejo multifactorial del riesgo en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe considerar la estratificación del riesgo como parte de la evaluación de los pacientes con DM e IG	Ila	C	—
Se recomienda evaluar el riesgo cardiovascular de los sujetos con DM e IG como base del manejo multifactorial	I	B	156,213
Se debe considerar los objetivos terapéuticos enumerados en la tabla 10 para los pacientes con DM e IG con ECV	Ila	B	156,213

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; IG: intolerancia a la glucosa.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

7. MANEJO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE E INESTABLE DE PACIENTES CON DIABETES

7.1. Tratamiento médico óptimo para pacientes con enfermedad coronaria crónica y diabetes

La DM se asocia con peor pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria tanto estable como aguda²⁹⁴⁻²⁹⁶. Esto es más aparente en pacientes con DM de nuevo diagnóstico e IG²⁹⁷ y, aunque el riesgo absoluto es más alto para los varones, el aumento proporcional del riesgo es más alto para las mujeres, en las que la DM produce una pérdida de la cardioprotección²⁹⁸. Todos los pacientes con enfermedad coronaria, sin perturbaciones de la glucosa previamente conocidas, deberían someterse a una evaluación de su estado glucémico, con el objeto de hacer una estratificación de riesgo y ajustar el tipo de manejo que deben recibir. El aumento de la concentración de HbA_{1c} y GPA puede establecer el diagnóstico de DM²⁹⁹, aunque un valor normal no excluye posibles anomalías de la glucosa. En consecuencia, como se detalla en la sección 3.3, el método adecuado para el cribado es el TTOG^{3,38}, que no debería realizarse antes de 4-5 días después del evento coronario agudo (SCA) (es decir, IM o angina inestable) para minimizar los falsos positivos^{300,301}.

La mortalidad hospitalaria y a largo plazo del IM ha disminuido, pero el resultado clínico sigue siendo pobre entre los pacientes con DM. Las razones de ello siguen sin estar claras, aunque la mayor pre-

valencia de complicaciones y la ausencia de adecuado tratamiento basado en la evidencia pueden ser factores contribuyentes^{302,303}.

Debido a que hay muy pocos estudios farmacológicos dirigidos a los pacientes con DM, la información sobre la eficacia de los tratamientos suele basarse en análisis de subgrupos a partir de estudios clínicos existentes. La desventaja es el riesgo de analizar grupos de pacientes con DM considerados aptos para el estudio pero cuyos fenotipos diabéticos no están bien establecidos. Además, los pacientes con ECV suelen tener un SM o DM no detectada. Con estas limitaciones, la información disponible favorece una eficacia proporcionalmente similar del manejo del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos y no diabéticos. Si tenemos en cuenta el mayor riesgo de eventos cardiovasculares, el beneficio absoluto es considerablemente mayor para los pacientes diabéticos y el NNT para evitar un episodio cardiovascular es menor en esta población²¹³.

7.1.1. Bloqueadores beta-adrenérgicos

Como se ha subrayado en la guía europea actual sobre pacientes con enfermedad coronaria, los bloqueadores beta se recomiendan para todo el espectro de la enfermedad coronaria, con diferentes niveles de recomendación y evidencia³⁰⁴⁻³⁰⁸. Los bloqueadores beta alivian los síntomas de isquemia miocárdica (*angina pectoris*) en pacientes con CI estable y pueden proporcionar beneficios pronósticos, como se ha apuntado a partir de análisis retrospectivos de estudios clínicos controlados con placebo³⁰⁵. Los bloqueadores beta son especialmente eficaces para mejorar el pronóstico de los pacientes diabéticos tras un IM al reducir la probabilidad de reinfarcto, muerte súbita y arritmias ventriculares^{309,310}. Los bloqueadores beta pueden tener efectos metabólicos negativos (como aumentar la RI y enmascarar los síntomas hipoglucémicos) y parece haber una diferencia entre los antagonistas beta-1 no vasodilatadores (metoprolol y atenolol) y los bloqueadores beta con propiedades vasodilatadoras (p. ej., los bloqueadores adrenérgicos beta/alfa carvedilol y labetalol y el bloqueador beta-1 con modulación de la síntesis de NO nebivolol), que son los que al parecer tienen el mejor perfil glucometabólico³¹¹. En conjunto, los efectos positivos en el pronóstico con el bloqueo beta compensan los efectos glucometabólicos negativos.

7.1.2. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El tratamiento con IECA o ARA-II se debe iniciar durante la hospitalización en el SCA, proseguir después para los pacientes con DM y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%, hipertensión o enfermedad renal crónica^{304,306,307} y se debe considerar ante todo pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). También se recomienda administrar IECA a los pacientes con DM y CI estable³⁰⁵. El estudio HOPE ha demostrado una reducción del 25% en IM, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular en pacientes con vasculopatía conocida o DM aleatorizados a placebo o ramipril. Este hallazgo concuerda con el del subgrupo preespecificado de pacientes con DM³¹². Una tendencia similarmente proporcional hacia el beneficio se ha observado en el subgrupo de pacientes con DM del estudio EUROPA, que incluyó a una población de menor riesgo cardiovascular³¹³. El estudio ONTARGET comparó el IECA ramipril y el ARA-II telmisartán en una población de alto riesgo parecida a la del estudio HOPE. En esa comparación uno a uno, el telmisartán resultó equivalente al ramipril en cuanto al objetivo principal —combinado de muerte de causa cardiovascular, IM, accidente cerebrovascular u hospitalización por IC—, mientras que la combinación de los dos fármacos causó eventos adversos sin ningún incremento en el beneficio²¹⁰.

7.1.3. Fármacos hipolipemiantes

El efecto beneficioso de las estatinas en pacientes con CI y DM está firmemente establecido. Los detalles sobre el tratamiento hipolipemiente se presentan en la sección 6.4.

7.1.4. Nitratos y antagonistas de los canales del calcio

No hay evidencia de que los nitratos tengan impacto en el pronóstico, pero se puede usarlos para el alivio sintomático^{304,306,307}. Los antagonistas de los canales del calcio son eficaces para aliviar los síntomas isquémicos y el verapamilo y el diltiazem pueden prevenir reinfartos y muertes³⁰⁴⁻³⁰⁷. Estos fármacos pueden ser adecuados para el uso a largo plazo en pacientes sin IC, como una alternativa a los bloqueadores beta o cuando estos sean una elección menos atractiva, como en presencia de enfermedad pulmonar obstructiva. Se debe evitar la combinación de estos fármacos con bloqueadores beta, teniendo en cuenta el riesgo de bradicardia, trastornos de la conducción auriculoventricular o alteraciones de la función del VI. Una alternativa es usar un antagonista de los canales del calcio dihidropiridínico, como amlodipino, felodipino o nicardipino.

7.1.5. Ivabradina

La ivabradina es un fármaco antianginoso específico y reductor de la frecuencia cardiaca que inhibe la corriente I_f , el principal modulador de la despolarización diastólica espontánea del nódulo sinusal. La ivabradina está indicada en el tratamiento de la angina estable crónica de pacientes con CI para quienes los bloqueadores beta estén contraindicados o en caso de intolerancia, o en combinación con los bloqueadores beta cuando el paciente permanezca sintomático o tenga una frecuencia cardiaca > 70 lpm, sobre todo si también hay disfunción ventricular izquierda. Se puede utilizar en pacientes seleccionados con SCA sin elevación del segmento ST si hay intolerancia a los bloqueadores beta o cuando se produzca una reducción insuficiente de la frecuencia cardiaca pese a usarse la dosis máxima tolerada de bloqueador beta^{305,306}. La frecuencia cardiaca elevada se asocia a peor resultado clínico en pacientes con DM³¹⁴ y la ivabradina es efectiva para prevenir la angina en estos pacientes, sin problemas de seguridad o efectos adversos en el metabolismo de la glucosa³¹⁵.

7.1.6. Fármacos antiplaquetarios y antitrombóticos (véase también las secciones 6.5 y 7.2)

En la prevención secundaria, el tratamiento antiplaquetario en forma de dosis baja de AAS (75-160 mg) o clopidogrel (por separado o en combinación) reduce el riesgo de accidente cerebrovascular, IM o muerte vascular, aunque los beneficios son algo menores en la DM³¹⁶. En pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa parecen ser particularmente eficaces en pacientes diabéticos, aunque esto no se ha podido confirmar en el reciente estudio Early-ACS³¹⁷.

Otros fármacos antiplaquetarios, como las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor) reducen el riesgo de eventos cardiovasculares de los pacientes con SCA cuando se añaden al AAS^{284,304,307}. La incidencia de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular descendió desde el 11,4 al 9,3% (RR = 0,80; IC95%, 0,72-0,90), un efecto que fue duradero en los pacientes con DM²⁸². En el estudio CAPRIE, que incluyó a pacientes con accidente cerebrovascular isquémico reciente, IM reciente o EAP establecida, los diabéticos con enfermedad vascular estuvieron mejor protegidos contra eventos cardiovasculares graves con clopidogrel que con AAS. La tasa anual de eventos en pacientes con DM fue del 15,6% de los aleatorizados a clopidogrel y el 17,7% de quienes recibieron AAS, es decir, se produjo una reducción absoluta del riesgo del 2,1% (p = 0,042), lo que corresponde a una RRR del 13% (RR = 0,87; IC95%, 0,77-0,88), y con menos complicaciones hemorrágicas. Debido a las elevadas tasas de eventos en los pacientes diabéticos, el beneficio absoluto del clopidogrel está amplificado en este contexto clínico²⁸⁵. En un análisis de subgrupos del estudio TRITON, los pacientes con DM presentaron una tendencia a una reducción más acusada de los eventos isquémicos, sin aumento observado en el sangrado mayor, con prasugrel que con clopidogrel²⁸⁰.

Es importante tener presente que muchos estudios no describen separadamente los resultados clínicos de los pacientes con DM y que las recomendaciones se basan en la evidencia disponible a partir de estudios que incluyen a pacientes diabéticos y no diabéticos³¹⁸.

7.1.7. Control de la glucosa en el síndrome coronario agudo

El aumento de la GP durante un SCA se asocia con un pronóstico más grave para los pacientes diabéticos que para los no diabéticos³¹⁹⁻³²³. La hiperglucemia puede relacionarse con alteraciones de la glucosa previamente no detectadas, pero también liberación de catecolaminas inducida por estrés que aumenta la concentración de AGL, producción de insulina disminuida y aumento de la RI y la glucogenólisis³⁰¹, con impacto negativo en la función y el metabolismo miocárdicos (para más detalles, véase la sección 4). Se han probado dos estrategias que intentan mejorar el pronóstico de los pacientes con SCA.

La modulación metabólica mediante glucosa-insulina-potasio (GIK), independientemente de la DM o la GP, está basada en la presunción de que un aumento del potasio intracelular estabiliza los cardiomiocitos y facilita el transporte de glucosa al interior de las células³²⁴. Otros beneficios potenciales son la disminución de la oxidación de los AGL, aumento del uso de glucosa para la producción de energía y mejora de la función endotelial y la fibrinólisis³⁰¹. Los estudios clínicos controlados y aleatorizados no han podido demostrar beneficios en mortalidad o morbilidad, como han revisado Klöner et al³²⁴. Esta ausencia de efecto puede deberse a una GP aumentada o efectos negativos de la carga de fluido inducidos por la infusión de GIK. El estudio IMMEDIATE, que aleatorizó a los pacientes, una media de 90 min tras la sospecha de SCA, a administración extrahospitalaria de GIK por los servicios de urgencias o placebo, ha demostrado una reducción del objetivo clínico combinado de parada cardíaca o muerte hospitalaria asociada al tratamiento con GIK, sin efectos en el objetivo principal preespecificado, es decir, la progresión del SCA a IM en las primeras 24 h³²⁵.

Los estudios clínicos controlados y aleatorizados DIGAMI 1³²⁶ y 2³²⁷ y HI-5³²⁸ pusieron a prueba el control glucémico. El primer estudio DIGAMI aleatorizó a 620 pacientes con DM e IAM a infusión de insulina-glucosa ≥ 24 h seguida de multidosas de insulina o al tratamiento reductor de glucosa habitual³²⁶. La mortalidad después de 3,4 años era del 33% del grupo de insulina y el 44% del grupo control ($p = 0,011$)³²⁹. El estudio DIGAMI 2 no pudo demostrar beneficios pronósticos. La razón más plausible para esta discrepancia es que, en el ingreso del estudio DIGAMI 1^{326,330} la HbA_{1c} se redujo más (1,5%) y desde una concentración más alta (9,1%), si se compara con el 0,5 desde el 8,3% del estudio DIGAMI 2³²⁷. Además, el uso de bloqueo beta, estatinas y revascularización fue más amplio en el estudio DIGAMI 2.

La diferencia en la concentración de glucosa entre el grupo control y el grupo de insulina en el estudio HI-5 fue pequeña y no se produjo reducción en la mortalidad entre los pacientes tratados con insulina³²⁸. Los resultados agrupados de los tres estudios confirmaron que la infusión de insulina-glucosa no reduce la mortalidad en ausencia de control de la glucosa en pacientes con IAM y DM (RR = 1,07; IC95%, 0,85-1,36; $p = 0,547$)³³¹. Debido a que ni el estudio DIGAMI 2 ni el estudio HI-5 alcanzaron una diferencia en el control de la glucosa entre el grupo tratado intensivamente y el grupo control, sigue siendo una incógnita si la reducción de la glucosa es beneficiosa.

El estudio Heart2D comparó los efectos del control glucémico prandial (insulina previa a la ingestión de comida tres veces al día; $n = 557$) respecto al control glucémico basal (insulina de larga duración una o dos veces diarias; $n = 558$) en los eventos cardiovasculares en pacientes con DM2. Los objetivos de glucosa fueron 7,5 mmol/l (135 mg/dl) para la glucosa posprandial y 6,7 mmol/l (121 mg/dl) para la glucosa en ayunas. El grupo basal presentó una GPA media más baja (7,0 frente a 8,1 mmol/l; $p < 0,001$), pero similares cociente diario GPA/glucosa previa a la ingestión de comida (7,7 frente 7,3 mmol/l;

$p = 0,233$) y concentración de HbA_{1c} que el grupo prandial. El estudio se interrumpió, después de un seguimiento medio de 963 días, debido a falta de eficacia¹⁷³.

Algunos registros indican que puede haber una relación en J o en U entre la GP y el pronóstico^{320,322,323} con la implicación de que la hipoglucemia, así como la hiperglucemia, pueden ser desfavorables para el pronóstico. Los mecanismos compensatorios inducidos por la hipoglucemia, como la liberación de catecolaminas, pueden agravar la isquemia miocárdica y causar arritmias^{332,333}. Resultados recientes indican que los eventos hipoglucémicos identifican a los pacientes que están en riesgo por otras razones (p. ej., IC, disfunción renal y desnutrición) y que la hipoglucemia deja de ser un factor de riesgo independiente cuando se corrige por este tipo de variables^{334,335}.

Una conclusión razonable del estudio DIGAMI 1^{326,330} es que la DM y el IAM pueden beneficiarse del control glucémico cuando la hiperglucemia es significativa (> 10 mmol/l o > 180 mg/dl). Una aproximación hacia la normoglucemia, con objetivos menos estrictos para los pacientes con comorbilidades graves, es un objetivo razonable, aunque los valores exactos todavía no están definidos. La infusión de insulina es el modo más eficaz de alcanzar rápidamente el control de glucosa. El manejo de la glucosa a largo plazo se presenta en otra sección de esta guía (sección 6.2).

7.1.8. Aspectos de conocimiento incompleto

- Sigue sin establecerse el papel y el nivel óptimo del control glucémico en los resultados clínicos de los pacientes con SCA.
- ¿Es posible reducir el tamaño final del infarto mediante la administración muy precoz de GIK cuando haya síntomas de IM?

7.1.9. Recomendaciones sobre el manejo de pacientes con enfermedad coronaria estable e inestable y diabetes

Recomendaciones sobre el manejo de pacientes con enfermedad coronaria estable e inestable y diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda investigar posibles trastornos del metabolismo de la glucosa en los pacientes con ECV	I	A	294,295
Se debe considerar los bloqueadores beta para reducir la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con DM y SCA	Ila	B	309,310
Están indicados los IECA y los ARA-II para pacientes con DM y enfermedad coronaria para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares	I	A	210,312, 313
Está indicado el tratamiento con estatinas para pacientes con DM y enfermedad coronaria para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares	I	A	227
Está indicado el AAS para pacientes con DM y enfermedad coronaria para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares	I	A	274,316
Se recomienda añadir al AAS inhibidores del receptor plaquetario P2Y ₁₂ para los pacientes con DM y SCA	I	A	280,282, 284,285, 304,307
Se debe considerar el control glucémico con insulina en la hiperglucemia (> 10 mmol/l o > 180 mg/dl) con un objetivo terapéutico adaptado a las posibles comorbilidades	Ila	C	—
Se debe considerar el control glucémico, que debe conseguirse con diferentes fármacos hipoglucemiantes, para pacientes con DM y SCA	Ila	B	326,328, 330

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

7.2. Revascularización

Una cuarta parte de los procedimientos de revascularización miocárdica se realiza en pacientes con DM. La revascularización en estos pacientes se ve dificultada por un patrón aterosclerótico de los vasos epicárdicos más difuso, una mayor propensión a las reestenosis tras la angioplastia y la oclusión del injerto de la vena safena tras la cirugía de revascularización coronaria (CABG) y por la progresión aterosclerótica incesante que causa nuevas estenosis³³⁶. Todo esto produce más riesgo, incluso mayor mortalidad a largo plazo, que el observado en pacientes no diabéticos, independientemente de la modalidad de revascularización (fig. 7)³³⁷. La evidencia sobre el efecto de la revascularización en pacientes con DM se ha obtenido en un contexto cambiante en el que ha habido un desarrollo continuo de ICP, CABG y tratamientos farmacológicos, lo que dificulta las comparaciones adecuadas^{308,338}.

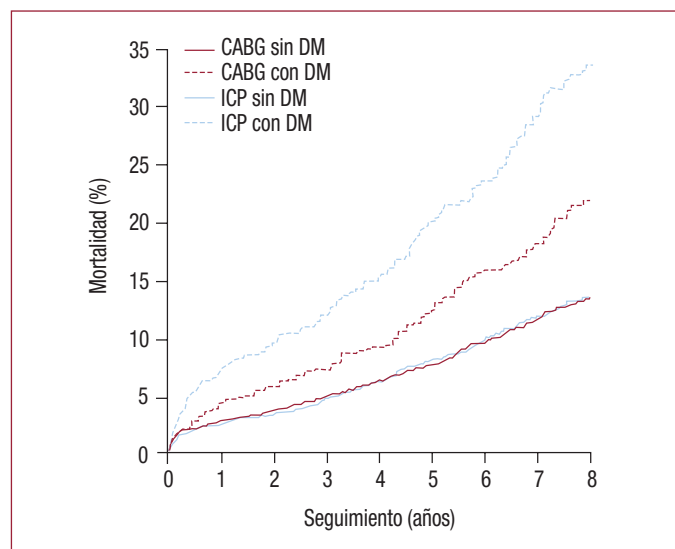


Figura 7.1. Mortalidad de los pacientes asignados a cirugía de revascularización coronaria (CABG) o intervención coronaria percutánea (ICP) según el estado diabético, en un análisis de 10 estudios clínicos aleatorizados. Reproducido con permiso de Hlatky et al³³⁷.

7.2.1. Revascularización miocárdica en la enfermedad coronaria estable e inestable

Enfermedad coronaria estable

El estudio BARI 2D ha realizado una comparación aleatorizada de la revascularización miocárdica, con CABG e ICP, frente a TMO, en pacientes diabéticos considerados aptos para ICP o CABG³³⁹. Una vez escogido ICP o CABG como la posible técnica de revascularización más adecuada, se aleatorizó a los pacientes a recibir solo TMO o revascularización más TMO. Tras 5 años, no se observaron diferencias significativas en el objetivo combinado de muerte, IM o accidente cerebrovascular entre los grupos de TMO (12%) y revascularización (12%). En el grupo quirúrgico, la proporción de pacientes libres de eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores (MACCE) fue significativamente mayor con CABG (78%) que con TMO solo (70%; $p = 0,01$), pero no hubo diferencias en la supervivencia (CABG, 86%; TMO, 84%; $p = 0,33$). En el grupo de ICP, constituido por pacientes con enfermedad coronaria menos extensa que los del grupo de CABG, no hubo diferencias significativas en la tasa de MACCE o en la supervivencia entre ICP y TMO. Durante el posterior seguimiento, un 38% de los pacientes asignados a TMO se sometieron al menos a una revascularización por razones sintomáticas, comparado

con el 20% del grupo de revascularización, lo que demuestra que la estrategia conservadora inicial con TMO ahorró alrededor de un 80% de las intervenciones en los siguientes 5 años. En conjunto, con excepción de situaciones específicas, como la estenosis $\geq 50\%$ del tronco de la arteria coronaria izquierda, la estenosis proximal de la descendente anterior o enfermedad de tres vasos con deterioro de la función ventricular izquierda, la revascularización miocárdica en pacientes diabéticos no mejora la supervivencia respecto al TMO. A la hora de trasladar estos resultados a la práctica general, hay que tener presente que se han obtenido en una población seleccionada. Se ha excluido a los pacientes que requerían una revascularización inmediata o tenían enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda, concentración de creatinina $> 2,0$ mg/dl (> 177 μ mol/l), HbA_{1c} $> 13,0\%$, IC de clase III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) o ya se habían sometido a ICP o CABG en los 12 meses previos.

Síndrome coronario agudo

No se ha documentado ninguna interacción entre el efecto de la revascularización miocárdica y la presencia de DM en los estudios clínicos sobre manejo del SCA sin elevación del segmento ST³⁴⁰⁻³⁴². La estrategia invasiva precoz ha mejorado los resultados clínicos en la población general de estos estudios^{303,340,342}, con mayor beneficio para los pacientes diabéticos del estudio TACTICS-TIMI 18³⁴². Sobre los pacientes con IAMCEST, un análisis agrupado de los resultados de los pacientes individuales ($n = 6.315$) procedentes de 19 estudios clínicos controlados y aleatorizados que compararon la angioplastia primaria con la fibrinólisis ha demostrado que los pacientes con DM ($n = 877$; 14%) que recibieron perfusión tenían una mortalidad más elevada que los no diabéticos. Sin embargo, los beneficios de la angioplastia primaria, comparados con los de la fibrinólisis, concordaron entre pacientes diabéticos y no diabéticos³⁴³. Los pacientes diabéticos recibieron los tratamientos de perfusión significativamente más tarde y tras tiempos isquémicos más largos, lo que probablemente se relaciona con la presencia de síntomas atípicos que causan retrasos significativos en el momento de iniciar el tratamiento de perfusión. No obstante, la reducción en la mortalidad a los 30 días observada en los pacientes tratados con angioplastia fue más pronunciada en este grupo. Debido a un riesgo absoluto más alto, el NNT para salvar una vida a los 30 días fue significativamente menor en los pacientes diabéticos (NNT = 17; IC95%, 11-28) que en los no diabéticos (NNT = 48; IC95%, 37-60). Un análisis de subgrupos de los pacientes diabéticos incluidos en el estudio OAT ha confirmado que, tal como ocurre en los pacientes no diabéticos, la revascularización de una arteria ocluida relacionada con el infarto a los 3-28 días del IM no mejora el resultado³⁴⁴.

7.2.2. Tipo de intervención: cirugía de revascularización coronaria frente a intervención percutánea

Se ha documentado repetidamente una mayor tasa de nuevas revascularizaciones tras ICP entre los pacientes con DM incluidos en los estudios clínicos aleatorizados que han comparado CABG e ICP. Un metanálisis basado en resultados individuales procedentes de 10 estudios clínicos controlados y aleatorizados (7.812 pacientes) que compararon ambas modalidades de revascularización indica que la ventaja para la CABG en la supervivencia es distinta en los pacientes diabéticos (fig. 7:1)³³⁷. La mortalidad a los 5 años era del 20% con ICP, frente al 12% de la CABG (OR = 0,7; IC95%, 0,6-0,9), mientras que no se encontraron diferencias en pacientes no diabéticos; la interacción entre la presencia de DM y el tipo de revascularización fue significativa. El estudio CARDia realizó una comparación específica de la eficacia y la seguridad de la ICP y la CABG en pacientes con DM³⁴⁵. La introducción de los *stents* farmacoactivos (SF) coincidió con el periodo de inscripción, lo que dio lugar al uso mixto de *stents* metálicos (31%) y SF (69%). Después de 1 año de seguimiento, hubo una tasa mayor,

aunque no significativamente, del objetivo de muerte, IM y accidente cerebrovascular (producida por una mayor tasa de IM) y tasas significativamente más elevadas de nuevas revascularizaciones en el grupo de ICP (el 2 frente al 12%; $p < 0,001$). Las conclusiones del estudio se vieron obstaculizadas por el escaso tamaño muestral ($n = 510$).

La bibliografía sobre CABG frente a ICP es confusa por el sesgo de confusión de los registros, el desarrollo concomitante de SF y, con excepción del estudio FREEDOM, la falta de estudios aleatorizados prospectivos. Esto tiene la implicación de que mucha de la información disponible se deriva de los análisis de subgrupos de estudios clínicos en los que los pacientes con DM pueden ser relativamente pocos o estar seleccionados. Como consecuencia del aumento de la tasa de nuevas revascularizaciones en el estudio SYNTAX³⁴⁶, realizado en la era de los SF (utilizando *stents* liberadores de paclitaxel), la tasa de MACCE a 1 año fue 2 veces mayor con ICP que con CABG. En el subgrupo preespecificado de pacientes diabéticos, el RR de repetir la revascularización después de 1 año era aún más alto (RR = 3,2; IC95%, 1,8-5,7; $p < 0,001$). En pacientes diabéticos con lesiones complejas, es decir, con puntuación SYNTAX elevada, la mortalidad a 1 año fue mayor en el grupo de *stent* liberador de paclitaxel (el 14 frente al 4%; $p = 0,04$)³⁴⁷. Tras 5 años de seguimiento, la tasa de MACCE fue significativamente más alta en los pacientes diabéticos al comparar ICP con CABG (ICP frente a CABG, el 46,5 frente al 29,0%; $p < 0,001$), así como la tasa de nuevas revascularizaciones (el 35,3 frente al 14,6%; $p < 0,001$). No hubo diferencias en el objetivo compuesto de mortalidad por cualquier causa/accidente cerebrovascular/IM (el 23,9 frente al 19,1%; $p = 0,26$). Se obtuvieron resultados parecidos (aunque con algo menos de eventos) entre los pacientes no diabéticos. Las conclusiones del estudio fueron que, aunque el ICP es una opción terapéutica posible para los pacientes con lesiones menos complicadas, la CABG debe ser el procedimiento de revascularización de elección para los pacientes con enfermedad anatómica compleja, sobre todo si son diabéticos³⁴⁸.

Por el contrario, un análisis de los pacientes diabéticos incluidos en el registro y estudio aleatorizado AWESOME, que incluyó a pacientes con alto riesgo para la CABG (CABG previa, IM reciente, FEVI < 30% o tratamiento con balón de contrapulsación), no ha demostrado diferencias significativas entre las técnicas de revascularización en la

mortalidad a 3 años³⁴⁹. Los resultados obtenidos en registros recientes confirman el mejor resultado en pacientes diabéticos tratados con CABG, en comparación con SF, en cuanto a mortalidad, a expensas de una tasa de accidentes cerebrovasculares mayor³⁵⁰. En un análisis de 86.244 pacientes de edad ≥ 65 años sometidos a CABG y 103.549 sometidos a ICP desde 2004 a 2008, la supervivencia a los 4 años era significativamente mayor en el grupo de cirugía y la asociación de la cirugía con la mejora de la supervivencia fue más marcada en los pacientes diabéticos tratados con insulina³⁵¹. El estudio MAIN COMPARE ha documentado el resultado a largo plazo de 1.474 pacientes con estenosis no protegida del tronco coronario izquierdo tratados con SF o CABG. En este contexto específico, se produjeron similares tasas del objetivo compuesto de muerte, MI con onda Q o accidente cerebrovascular en los grupos de ICP y CABG y tasas significativamente mayores de nuevas revascularizaciones en el grupo de SF. El análisis de subgrupos, que comparó a pacientes diabéticos ($n = 507$; 34%) con no diabéticos, no revela interacciones significativas entre los tratamientos y la presencia o ausencia de DM tras ajustar por las covariables³⁵². En un estudio observacional a partir de pacientes del mundo real del *Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*, que comparó 94.384 implantes de *stent* consecutivos, la ICP con SF de nueva generación se asoció con una reducción del 38% del riesgo de reestenosis clínicamente relevante y una reducción del 23% en la tasa de muerte respecto a los SF más antiguos³⁵³. Respaldando estos hallazgos el resultado de un metanálisis de 49 estudios controlados y aleatorizados, con 50.844 pacientes, que compararon los diferentes SF con los *stents* metálicos³⁵⁴. El estudio FREEDOM aleatorizó a 1.900 pacientes —la mayoría con enfermedad de tres vasos— a tratamiento con CABG o ICP con *stents* liberadores de sirolimus y paclitaxel. Los *stents* de nueva generación podrían utilizarse siempre que la FDA los apruebe. Se prescribió a todos los pacientes los tratamientos médicos actualmente recomendados para el control del cLDL, la PA sistólica y la HbA_{1c}. El objetivo principal fue una combinación de mortalidad total e IM no fatal o accidente cerebrovascular. Tras un seguimiento medio de 3,8 años, el objetivo principal ocurrió más frecuentemente en el grupo de ICP ($p = 0,005$), con una tasa a 5 años del 26,6%, comparada con el 18,7% en el grupo de CABG. El beneficio de la CABG se debe a las diferencias tanto en IM ($p < 0,001$) como en mortalidad ($p = 0,049$) (fig. 7:2).

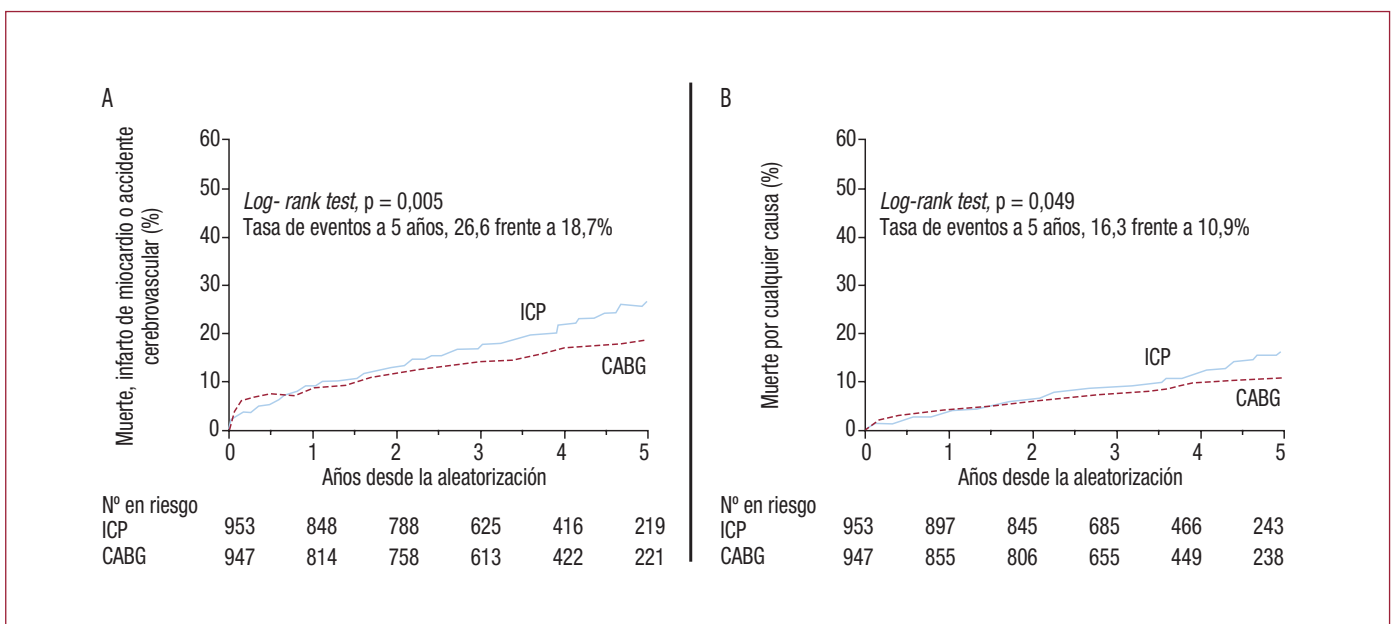


Figura 7.2. Curvas de Kaplan-Meier sobre el objetivo principal y la tasa de mortalidad. A: objetivo principal combinado de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. B: muerte por cualquier causa, interrumpida a los 5 años de la aleatorización. El valor de p se ha calculado mediante prueba de rangos logarítmicos sobre la base de todos los datos de seguimiento disponibles. Reproducido con permiso de Farkouh et al³⁵⁵. CABG: cirugía de evascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea.

Las conclusiones son que la CABG es superior a la ICP en pacientes diabéticos y con enfermedad coronaria avanzada. No hubo interacción significativa basada en la puntuación SYNTAX, ya que la diferencia absoluta en los objetivos principales entre ICP y CABG fue similar en pacientes con puntuaciones SYNTAX bajas, intermedias y altas. Dada la amplia variedad de los pacientes incluidos en el estudio FREEDOM, este estudio es representativo de la práctica clínica real. Análisis posteriores han revelado que la CABG es una estrategia con buena relación coste-efectividad comparada con la ICP^{355,356}. La conclusión que se puede extraer es que, antes de decidir el tipo de intervención, debería ser obligatorio tener una conversación con el paciente en la que se le explique el beneficio de la cirugía de revascularización sobre la mortalidad, así como realizar una evaluación individual del riesgo³⁰⁸.

7.2.3. Aspectos específicos de la revascularización percutánea y quirúrgica en la diabetes mellitus

El estudio DIABETES ha demostrado una reducción del 75% de las revascularizaciones del vaso diana en pacientes diabéticos tratados con *stents* liberadores de sirolimus (7%) frente a los tratados con *stents* metálicos (31%)³⁵⁷. Este resultado ha recibido un apoyo adicional a partir de los resultados obtenidos en un metanálisis de 35 estudios clínicos que comparaban SF con *stents* metálicos³⁵⁸ y que han revelado una eficacia similar entre *stents* liberadores de sirolimus y liberadores de paclitaxel en este contexto (OR = 0,29 para sirolimus; OR = 0,38 para paclitaxel) siempre que se continúe más de 6 meses con la doble antiagregación después de implantar el SF. El riesgo de muerte asociado a los *stents* liberadores de sirolimus fue de más del doble que el asociado a los *stents* metálicos en ocho estudios clínicos que emplearon doble antiagregación durante periodos < 6 meses. Por el contrario, no hubo aumento del riesgo asociado al uso de SF en 27 estudios con doble antiagregación mantenida durante más de 6 meses. Un análisis de los datos del *National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry* ha demostrado que, comparados con los *stents* metálicos, los SF se asocian a menores tasas de nueva revascularización en un grado similar para los pacientes diabéticos tratados y no tratados con insulina³⁵⁹. Por último, los *stents* de segunda generación liberadores de everolimus no fueron superiores en cuanto a fallo de la lesión diana tras 1 año de seguimiento en una comparación uno a uno con los *stents* liberadores de paclitaxel, mientras que los *stents* liberadores de zotarolimus fueron inferiores a los liberadores de sirolimus en pacientes diabéticos^{360,361}.

El tratamiento antitrombótico para pacientes diabéticos sometidos a revascularización coronaria por angina estable o SCA no es diferente del de los pacientes no diabéticos^{317,362,363}. Los estudios iniciales sobre inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa describieron una interacción con la DM, pero esto no ha podido confirmarse en el reciente estudio ISAR-REACT 2, realizado en la era del clopidogrel³⁶⁴. El prasugrel es superior al clopidogrel en reducir el objetivo combinado de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular, y no produce más hemorragias mayores. De modo parecido, el ticagrelor, que el estudio PLATO comparó con clopidogrel, redujo la incidencia de eventos isquémicos en pacientes con SCA, independientemente de la presencia o ausencia de DM y el control glucémico, sin producir un aumento en los eventos de sangrado mayor^{280,282}.

Los pacientes con DM sometidos a CABG suelen tener enfermedad coronaria extensa y necesitan múltiples injertos. No hay evidencia procedente de estudios aleatorizados en cuanto al uso de uno frente a dos injertos de arteria torácica interna (ATI) en la DM. Aunque la evidencia observacional indica que el uso de ATI bilaterales mejora el resultado clínico sin comprometer la estabilidad externa, su uso sigue estando en debate, debido a la mayor prevalencia de infección de herida y mediastinitis en los pacientes diabéticos³⁶⁵. Un metanálisis reciente ha demostrado que la obtención de ATI mediante esquele-

tización (sin venas satélites y fascia) reduce el riesgo de infección externa, sobre todo en pacientes diabéticos sometidos a un injerto de ATI bilateral³⁶⁶, aunque no hay estudios aleatorizados sobre este tema. Un estudio monocéntrico no aleatorizado que comparó CABG con injerto de ATI bilateral e ICP en la DM ha descrito mejores resultados clínicos (ausencia de angina, reintervención o eventos cardíacos adversos mayores compuestos) en el grupo quirúrgico, pero sin diferencias en la supervivencia a los 6 años (el 86% con CABG y el 81% con ICP)³⁶⁷. Por último, más del 50% de los pacientes con un control glucémico de moderado a pobre después de la cirugía cardíaca pueden no haber sido diagnosticados como diabéticos durante la evaluación prequirúrgica³⁶⁸. Esto puede conducir a un control glucémico perioperatorio inadecuado, que es predictor de mortalidad y morbilidad hospitalarias.

7.2.4. Revascularización miocárdica e hipoglucemiantes

Aunque los hipoglucemiantes pueden tener influencia en la seguridad de la angiografía coronaria y los resultados a corto y largo plazo de la revascularización con ICP o CABG, solo unos pocos estudios han abordado las interacciones con la revascularización miocárdica en la DM.

La vida media plasmática de la metformina es 6,2 h. No hay evidencia científica adecuada que respalde la práctica frecuente de interrumpir la metformina 24-48 h antes de la angiografía o ICP debido al potencial riesgo de acidosis láctica y reinicio del tratamiento 48 h después. Las recomendaciones más recientes son menos restrictivas³⁰⁸. Un enfoque más razonable que la interrupción del tratamiento de metformina en todos los pacientes sería una monitorización cuidadosa de la función renal después del procedimiento y suspender el tratamiento con metformina durante 48 h si se observa deterioro, hasta que la función renal se restablezca y alcance su nivel previo.

Los resultados observacionales ponen de manifiesto cierta preocupación en cuanto al uso de sulfonilureas en pacientes tratados con angioplastia primaria en el IAM: esto no se ha confirmado en un análisis *post-hoc* del estudio DIGAMI 2, aunque el número de pacientes sometidos a ICP en ese estudio es bajo³⁶⁹. Las arritmias y las complicaciones isquémicas también fueron menos frecuentes entre los pacientes tratados con gliclazida/glimepirida³⁷⁰. Las tiazolidinedionas pueden asociarse a menores tasas de reestenosis después de ICP con *stents* metálicos³⁷¹, pero conllevan un riesgo aumentado de IC debido a retención renal de agua (véase también la sección 6.2.6).

Ningún estudio clínico ha demostrado que la administración de insulina o GIK mejore el resultado clínico de la ICP después de un IAMCEST. Los resultados observacionales en pacientes sometidos a CABG indican que el uso de una infusión intravenosa continua de insulina para alcanzar un control glucémico moderadamente estricto (6,6-9,9 mmol/l o 120-180 mg/dl) se asocia de manera independiente a menos mortalidad y complicaciones graves que lo observado con un control glucémico más estricto (< 6,6 mmol/l o < 120 mg/dl) o más laxo (> 9,9 mmol/l o > 180 mg/dl)³⁷². En el estudio BARI 2D, los resultados fueron similares en pacientes que recibieron sensibilización a la insulina frente a los que recibieron una provisión de insulina para controlar la glucemia. En el grupo de CABG, la administración de insulina se asoció a más eventos cardiovasculares que la medicación de sensibilización a la insulina^{339,373}.

7.2.5. Aspectos de conocimiento incompleto

- Sigue sin conocerse la pauta óptima del tratamiento con metformina para pacientes que se someten a ICP.
- Todavía no se ha establecido cuáles son el papel y el nivel óptimo de control glucémico en los resultados clínicos durante y después de una revascularización miocárdica.

7.2.6. Recomendaciones sobre la revascularización coronaria de los pacientes diabéticos

Recomendaciones sobre la revascularización coronaria en los pacientes diabéticos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe considerar el TMO como tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad coronaria estable y DM	Ila	B	339
Se recomienda CABG para pacientes con DM y enfermedad coronaria multivaso o compleja (puntuación SYNTAX > 22) para mejorar la supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores	I	A	337,339, 346,350, 355,374
Se puede considerar ICP para controlar los síntomas como alternativa a la CABG para pacientes con DM y enfermedad coronaria multivaso menos compleja (puntuación SYNTAX ≤ 22) que requieran revascularización	Ilb	B	347,349, 350
Se recomienda ICP, más que la fibrinólisis, para pacientes diabéticos que se presentan con IAMCEST si se realiza dentro de los límites de tiempo recomendados	I	B	343
Se recomiendan los SFA, más que los stents metálicos, para pacientes diabéticos sometidos a ICP para reducir el riesgo de la revascularización del vaso diana	I	A	351,352
Se debe monitorizar cuidadosamente la función renal después de la angiografía coronaria/ICP en todos los pacientes que reciben metformina	I	C	—
Si se deteriora la función renal de pacientes sometidos a angiografía coronaria/ICP que toman metformina, se recomienda interrumpir el tratamiento durante 48 h o hasta que la función renal se haya recuperado hasta su nivel inicial	I	C	—

CABG: cirugía de revascularización coronaria; DM: diabetes mellitus; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SFA: stent farmacológico; TMO: tratamiento médico óptimo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

8. INSUFICIENCIA CARDIACA Y DIABETES

Es frecuente que la IC y la DM2 coexistan y que cada una de ellas afecte de manera adversa al curso natural de la otra. La prevalencia de los factores de riesgo de IC es común en los pacientes diabéticos, la enfermedad coronaria y la hipertensión son los más importantes. Además, la disglucemia por sí sola puede tener un efecto desfavorable en el miocardio. Esto ha llevado a reconocer una entidad clínica identificada como miocardiopatía diabética, en la que la función diastólica deteriorada es una característica que aparece tempranamente. Un análisis de 987 pacientes con IC y FEVI conservada incluidos en el estudio subordinado del *Digitalis Investigation Group* (DIG)³⁷⁵ ha revelado que la DM2 se asocia a un aumento significativo del riesgo de un desenlace adverso de la IC. El enfoque clínico de la miocardiopatía incluye la evaluación ecocardiográfica de la disfunción diastólica del VI, que puede empeorar durante el ejercicio físico³⁷⁶. La RI que caracteriza el síndrome de insuficiencia cardiaca, independientemente de la etiología, parece ser un factor importante subyacente al alto riesgo de DM de los pacientes con IC. Pese a haber evidencia firme que relaciona la IC y la DM, el manejo óptimo de estas dos condiciones coexistentes todavía no se basa plenamente en la evidencia, debido a la falta de estudios clínicos específicamente diseñados para esta población de pacientes.

8.1. Prevalencia e incidencia de insuficiencia cardiaca en la diabetes mellitus tipo 2 y diabetes mellitus tipo 2 en la insuficiencia cardiaca

Prevalencia e incidencia de insuficiencia cardiaca en la diabetes mellitus

La prevalencia de IC en la población general es de un 1-4% y un 0,3-0,5% de los pacientes tienen IC y DM2 simultáneamente. Los estudios en poblaciones con IC revelan una prevalencia de DM2 de un 12-30%, que aumenta con la edad^{377,378}. La DM2 es un importante factor independiente de riesgo de IC. En el estudio de Framingham, el RR de IC de los pacientes con DM2 (edad, 45-74 años) fue el doble en varones y 6 veces mayor en mujeres³⁷⁹. La alta incidencia de IC en pacientes con DM2 también se ha confirmado en el *Natio-*

nal Health and Nutrition Examination Survey, que ha revelado que la DM2 es un factor independiente de riesgo de IC (pacientes diabéticos frente a no diabéticos, HR = 1,85; IC95%, 1,51-2,28)³⁸⁰. Boonman-de Winter et al³⁸¹, que estudiaron a un grupo holandés de 581 pacientes con DM2 (edad > 60 años), han descrito que el 28% (IC95%, 24%-31%) tenía insuficiencia cardiaca no diagnosticada previamente; el 5% con FEVI reducida y el 23% con FEVI conservada. La prevalencia aumentaba rápidamente con la edad y la IC con FEVI conservada era más frecuente en las mujeres que en los varones. La disfunción ventricular izquierda estaba diagnosticada en el 26% (IC95%, 22%-29%) de los casos, y el 25% (IC95%, 22%-29%) presentaba disfunción diastólica. Estos datos ponen de relieve la importancia de buscar signos y síntomas de función miocárdica alterada en los pacientes con DM2.

Diversas correlaciones clínicas son factores independientes de riesgo de desarrollo IC en la DM2, como la concentración de HbA_{1c} elevada, el aumento del índice de masa corporal, la edad avanzada, la enfermedad coronaria asociada, la retinopatía, la nefropatía y el uso de insulina. Además, en estudios recientes se ha demostrado que la enfermedad renal terminal, la nefropatía, la proteinuria y la albuminuria, la retinopatía y la duración de la DM2 se asocian con la IC y su progresión³⁸².

Prevalencia e incidencia de diabetes mellitus en la insuficiencia cardiaca

La prevalencia de DM en la población general es de un 6-8% aunque, tal como han revisado McDonald et al, es mayor en sujetos con IC sintomática (12-30%) y aumenta hasta el 40% de los pacientes hospitalizados^{1,383}. No obstante, la población con IC tiene edad más avanzada que la población general. Es importante señalar que la prevalencia de pacientes diabéticos es menor en los estudios clínicos sobre IC, lo que indica un sesgo de selección hacia pacientes diabéticos más jóvenes o menos graves. La información sobre la incidencia de DM en la población con IC es escasa, pero en la población italiana de edad avanzada, se reveló DM de nuevo diagnóstico en el 29% de los casos durante 3 años de seguimiento, comparado con el 18% de los controles sin IC³⁸⁴. Tras el seguimiento de más de 30 años de los

pacientes con dos o más visitas del estudio de Reykjavik ($n = 7.060$), la DM y la IC no resultaron factores independientes predictores de una de la otra, aunque la glucosa en ayunas y el índice de masa corporal fueron factores de riesgo significativos, tanto de trastornos de la glucosa como de IC³⁸⁵.

Miocardopatía diabética

La hiperglucemia de larga duración puede afectar (incluso en ausencia de otros factores de riesgo, como enfermedad coronaria, enfermedad valvular o hipertensión) al tejido miocárdico y aumentar el riesgo de disfunción. Una reducción de la distensibilidad del VI (un signo temprano de miocardopatía diabética) puede detectarse precozmente en el curso de la DM³⁸⁶. La coexistencia frecuente de hipertensión y DM hace que sea difícil aislar la contribución del estado glucometabólico a la disfunción diastólica. Los mecanismos fisiopatológicos incluyen la acumulación de productos de glucación avanzada, formación de colágeno y fibrosis intersticial, que conducen a una alteración de la homeostasis del calcio y deficiencias en la señalización miocárdica dependiente de insulina (véase la sección 4 para más detalles y referencias). Estas perturbaciones aumentan la rigidez miocárdica y reducen la distensibilidad miocárdica^{387,388}. Según las recomendaciones de la ESC, la disfunción diastólica del VI se identifica mediante estimación cuantitativa de las propiedades diastólicas del VI, usando parámetros Doppler convencionales del flujo transmitral de sangre e imágenes de Doppler tisular del anillo mitral. La disfunción diastólica que se va deteriorando se asocia a un aumento progresivo de la presión de llenado del VI que, a su vez, tiene impacto en el patrón de flujo transmitral³⁸⁹. Se ha afirmado —aunque no se ha verificado en los estudios longitudinales— que la disfunción miocárdica puede progresar con el tiempo tras iniciarse la disfunción diastólica, lo que conduce a disfunción sistólica y aparición de las características típicas de la IC. Debido a la coexistencia frecuente de DM, hipertensión y enfermedad coronaria, se ha debatido si la disfunción miocárdica se desencadena fundamentalmente por el trastorno glucometabólico en sí, más que por la acción sinérgica de estos factores. Desde una perspectiva clínica, prevenir la aparición de disfunción sistólica del VI y la consiguiente IC se centra actualmente en el tratamiento farmacológico de las comorbilidades. Esto puede explicar también por qué la disminución rigurosa de la PA parece ser especialmente eficaz en los pacientes diabéticos.

8.2. Diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca: morbilidad y mortalidad

La IC es la principal causa de hospitalización de los pacientes con DM2 incluidos en el estudio DIABHYCAR, que analizó las hospitalizaciones de los pacientes diabéticos con albuminuria³⁸². A la inversa, la DM2 aumentó el riesgo de hospitalización de los pacientes con IC en el estudio BEST³⁹⁰ (RR = 1,16; IC95%, 1,02-1,32; $p = 0,027$). En el estudio MERIT-HF³⁹¹, los pacientes con IC y DM2 tuvieron una tasa de hospitalizaciones a 1 año de seguimiento del 31%, comparado con el 24% de los pacientes no diabéticos.

En el estudio DIABHYCAR, la combinación de IC y DM2 produjo un aumento de 12 veces en la mortalidad anual respecto a los pacientes con DM2 sin IC (el 36 frente al 3%)³⁸². El estudio BEST SOLVD ha descrito que la DM2 es un predictor independiente de mortalidad, sobre todo en la IC isquémica^{390,392}. También, los estudios DIAMOND y CHARM han identificado la DM como predictora de mortalidad independientemente de la etiología^{393,394}.

8.3. Manejo farmacológico de la insuficiencia cardiaca en la diabetes mellitus tipo 2

El arsenal farmacológico más importante para el tratamiento de los pacientes con IC sistólica, incluidos los diabéticos, está constituido por tres antagonistas neurohormonales (un IECA o ARA-II, un blo-

queador beta y un antagonista del receptor de mineralocorticoides [ARM]). Se suele combinarlos con un diurético para aliviar la congestión y también pueden acompañarse de ivabradina³⁸⁹.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Los IECA están indicados en la DM2 e IC, ya que mejoran los síntomas y reducen la mortalidad. El estudio SOLVD, que usó enalapril, ha demostrado una reducción significativa de la mortalidad en la DM con IC³⁹². En el estudio ATLAS, la reducción del riesgo de muerte en los grupos de dosis alta frente a dosis baja de lisinopril fue del 14% en diabéticos y el 6% en no diabéticos³⁹⁵. En un metanálisis, el cociente de riesgo de muerte en el grupo de pacientes tratados con un IECA fue igual que en el grupo de placebo tanto con DM2 ($n = 2.398$) como sin DM2 ($n = 10.188$)³⁹⁶.

Los análisis de subgrupos de los estudios clínicos indican que los efectos beneficiosos de los ARA-II son equivalentes a los de los IECA³⁹⁷⁻⁴⁰⁰. Un ARA-II, por lo tanto, se puede utilizar como alternativa para pacientes con intolerancia a los IECA. Los IECA y los ARA-II no deben combinarse en pacientes con FEVI < 40% sintomáticos pese a recibir tratamiento óptimo con un IECA combinado con un bloqueador beta. Según la Guía de Práctica Clínica sobre Insuficiencia Cardíaca de la ESC de 2012, se debe prescribir a este tipo de pacientes un ARM (véase más adelante), que causa mayor reducción de la morbilidad y la mortalidad que la obtenida después de añadir un ARA-II³⁸⁹.

Cuando se usan IECA y ARA-II en pacientes diabéticos, es obligatorio monitorizar la función renal y el potasio, ya que la nefropatía es frecuente.

Bloqueadores beta

Se debe administrar un bloqueador beta, además del IECA (o, si no se tolera bien, un ARA-II), a todos los pacientes con FEVI $\leq 40\%$. Como ejemplo, un análisis de subgrupos del estudio MERIT-HF ha demostrado que los bloqueadores beta reducen la mortalidad y los ingresos hospitalarios y mejoran los síntomas sin que haya diferencias significativas entre los pacientes diabéticos y no diabéticos³⁹¹. Posteriormente, dos metanálisis de estudios clínicos importantes sobre IC han indicado que la RR de muerte en pacientes diabéticos que recibían un bloqueador beta mejoró significativamente (0,84 frente a 0,72)^{396,401}. Los bloqueadores beta también reducen las hospitalizaciones por IC tanto en diabéticos como en no diabéticos^{390,391,402,403}. A pesar de esto, los pacientes con DM2 tienen una probabilidad de recibir al alta hospitalaria tratamiento bloqueadores beta menor (OR = 0,72; IC95%, 0,55-0,94) que los no diabéticos con IC⁴⁰⁴. Los siguientes bloqueadores beta están recomendados para el tratamiento de la IC con DM2: succinato de metoprolol en la presentación de liberación lenta (MERIT-HF), bisoprolol (CIBIS II) y carvedilol (COPERNICUS) y COMET^{402,403,405,406}.

Efectos indeseables de los bloqueadores beta en pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca:

- Hipoglucemia. La evidencia indica que los bloqueadores beta en pacientes diabéticos alteran las respuestas contrarreguladoras de la hipoglucemia, con disminución de temblores y palpitaciones pero aumento de la sudoración⁴⁰⁷. La hipoglucemia prolongada se ha descrito con el bloqueo beta no cardioselectivo (propranolol), pero no con los bloqueadores beta-1 selectivos o el carvedilol^{408,409}. Los pacientes diabéticos de edad avanzada en tratamiento con insulina ($n = 13.559$), sin IC, sufrieron un aumento del riesgo de hipoglucemia grave asociado al tratamiento con bloqueadores beta no selectivos (RR = 2,16; IC95%, 1,15-4,02), que no se ha producido con los fármacos beta-1 selectivos (RR = 0,86; IC95%, 0,36-1,33)⁴¹⁰.

- Efectos metabólicos negativos. En pacientes hipertensos sin IC, los diferentes tipos de bloqueadores beta pueden tener efectos variables en

los índices glucémicos, disminuir la sensibilidad a la insulina y aumentar el riesgo de DM2⁴¹⁰. El importante beneficio clínico de los bloqueadores beta en pacientes diabéticos con IC supera los riesgos de hipoglucemia y dislipemia o la disminución de la sensibilidad a la insulina.

Antagonistas del receptor de mineralocorticoides

Está indicada la administración de una dosis baja de ARM a todos los pacientes con síntomas persistentes (NYHA II-IV) y FEVI \leq 35% pese a recibir tratamiento con un IECA (o, si no se tolera bien, un ARA-II) y un bloqueador beta, con el fin de reducir el riesgo de hospitalización y la muerte prematura⁴¹¹. El beneficio con la espironolactona⁴¹² y la eplerenona⁴¹³ en la mortalidad no ha diferido entre los pacientes con y sin DM e IC. Es obligatorio monitorizar la función renal y el potasio, teniendo en cuenta el riesgo aumentado de nefropatía de los pacientes diabéticos.

Diuréticos

El efecto de los diuréticos en la mortalidad y la morbilidad no se ha estudiado, pero estos fármacos son útiles para el alivio de la disnea y el edema en la IC con sobrecarga de fluidos, independientemente de la FE. Los diuréticos de asa están recomendados, más que las tiazidas, que se ha demostrado que favorecen la hiperglucemia.

Ivabradina

En un estudio clínico de gran tamaño aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 6.558 pacientes con IC en ritmo sinusal y frecuencia cardiaca \geq 70 lpm (3.241 con ivabradina; el 30% con DM2), la ivabradina redujo significativamente el objetivo compuesto de muerte cardiovascular e ingreso hospitalario por empeoramiento de la IC. La diferencia en el beneficio ha sido similar que la obtenida en un análisis de subgrupos preespecificados de pacientes con y sin DM⁴¹⁴.

8.4. Tratamientos no farmacológicos para la insuficiencia cardiaca en la diabetes mellitus

Tratamiento de resincronización cardiaca y desfibriladores implantables

El tratamiento de resincronización cardiaca es un tratamiento para la IC recomendado en las guías, pues se ha demostrado que reduce la mortalidad de los pacientes en NYHA III-IV y con FEVI \leq 35% pese a recibir TMO, ritmo sinusal y QRS ancho (\geq 120-130 ms)⁴¹⁵. A pesar de no haber análisis de subgrupos, no hay razón para creer que el efecto del tratamiento de resincronización deba ser diferente en pacientes con y sin DM. Además, no se ha producido beneficio adicional con desfibriladores implantables en un subgrupo de pacientes con DM2 e IC respecto a los no diabéticos⁴¹⁶.

El trasplante cardiaco es un tratamiento aceptado para la IC terminal. La presencia de DM no es una contraindicación, pero es necesario tomar en consideración los restrictivos criterios de selección. Se debe tener en cuenta el aumento de la probabilidad de enfermedad cerebrovascular, disminución de la función renal y riesgo elevado de infección, que pueden contraindicar más frecuentemente el trasplante cardiaco en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos⁴¹⁷. La DM resultó factor independiente de riesgo a 10 años de menor supervivencia en un registro de gran tamaño (n = 22.385) de pacientes trasplantados entre 1987 y 1999⁴¹⁸.

8.5. Tratamiento reductor de glucosa en pacientes con insuficiencia cardiaca

Gitt et al han revisado sistemáticamente el impacto de varios fármacos hipoglucemiantes en el tratamiento de los pacientes diabéti-

cos con IC⁴¹⁹. Esos autores han observado que los únicos fármacos investigados en los estudios clínicos controlados y aleatorizados han sido las tiazolidinedionas, mientras que la evidencia sobre otros compuestos depende en gran medida de análisis de subgrupos de estudios de mayor tamaño de intervención sobre IC sistólica, estudios observacionales o registros.

El uso de *metformina*, que es el tratamiento hipoglucemiante de elección, antes estaba contraindicado para pacientes con IC debido al temor de que se produjera acidosis láctica. Sin embargo, se ha demostrado que este fármaco conlleva menores tasas de mortalidad y de ingreso hospitalario por cualquier causa y menos eventos adversos^{420,421}, y el aumento de acidosis láctica no se ha verificado en un estudio de Masoudi et al, que han descrito que un 2,3% de los consumidores de metformina tenían acidosis metabólica, en comparación con el 2,6% de los pacientes no tratados con metformina⁴²². En un estudio de casos y controles que incluyó a pacientes con IC y DM de nuevo diagnóstico que recibieron fármacos hipoglucemiantes o no, el uso de metformina (OR ajustada = 0,65; IC95%, 0,48-0,87) o metformina con o sin otros fármacos (ORa = 0,72; IC95%, 0,59-0,90) se asoció a menor mortalidad, mientras que otros fármacos hipoglucemiantes orales o la insulina fueron neutrales en esta variable⁴²³.

Las recomendaciones sobre *sulfonilureas* e IC se basan en estudios observacionales. No se ha observado relación alguna entre las sulfonilureas y la mortalidad por IC en el estudio UKPDS¹⁵², pero en un gran número de pacientes (n = 12.272) de la base de datos *Saskatchewan Health*, la mortalidad (el 52 frente al 33%) y las hospitalizaciones (el 85 frente al 77%) fueron más entre los pacientes tratados con sulfonilureas que entre los tratados con metformina durante un seguimiento medio de 2,5 años⁴²⁴. La desventaja de las sulfonilureas no se ha podido confirmar en un estudio de beneficiarios del sistema Medicare, lo que ha llevado a concluir que no había asociación alguna entre este tratamiento (HR = 0,99; IC95%, 0,91-1,08) o la insulina (HR = 0,96; IC95%, 0,88-1,05) y la mortalidad⁴²².

Las *tiazolidinedionas* que activan los PPAR γ inducen retención de sodio y expansión del volumen plasmático. La retención de fluidos resultante puede causar o empeorar la IC y aumentar el número de hospitalizaciones^{175,425,426}. En la revisión de Gitt et al⁴¹⁹ se indica que no se debe utilizar las tiazolidinedionas debido a que aumentan los eventos en los pacientes con DM2 e IC establecida y por el importante incremento de la incidencia de IC. De acuerdo con esto, se desaconseja esta clase de fármacos hipoglucemiantes para el tratamiento de pacientes con DM2 e IC.

No hay información sobre el impacto que tienen los *análogos de GLP-1* o los *inhibidores DPP-4* en los pacientes con IC, pero las observaciones experimentales y clínicas indican que tienen efectos favorables en la función miocárdica⁴²⁷.

En cuanto al uso de *insulina*, un estudio de cohorte retrospectivo de 16.417 pacientes con DM y diagnóstico de IC no ha revelado asociación alguna entre el uso de insulina y la mortalidad (HR = 0,96; IC95%, 0,88-1,05), en comparación con muchas otras clases de hipoglucemiantes⁴²². En el estudio ORIGIN, los sujetos con alto riesgo de ECV más GAA, IG o DM2 recibieron insulina glargina o tratamiento estándar, que incluía principalmente metformina y sulfonilureas. Durante el largo periodo de seguimiento de 6,2 años, no hubo diferencias en las hospitalizaciones debidas a IC¹⁶⁸.

8.6. Aspectos de conocimiento incompleto

- Se desconoce el impacto de los fármacos hipoglucemiantes, como metformina, análogos de GLP-1 e inhibidores de DPP-IV, en la prevención de la IC.

8.7. Recomendaciones sobre el manejo de la insuficiencia cardiaca en la diabetes

Recomendaciones sobre el manejo de la insuficiencia cardiaca en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda IECA además de bloqueadores beta para pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica y DM2 para reducir la mortalidad y las hospitalizaciones	I	A	391, 394-396
Se puede usar un ARA-II como alternativa al IECA para pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica y DM2 que tengan intolerancia clara a los IECA debido a efectos secundarios	I	A	397-399
Se recomienda un bloqueador beta además de un IECA (o un ARA-II si no se tolera el IECA) para todos los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica y DM2 para reducir la mortalidad y las hospitalizaciones	I	A	391, 401-403, 405,406
Se recomienda un ARM para todos los pacientes con síntomas persistentes (NYHA II-IV) y FEVI \leq 35% pese a tratamiento con IECA (o ARA-II si no se tolera el IECA) y un bloqueador beta para reducir el riesgo de insuficiencia cardiaca, hospitalización o muerte prematura	I	A	411-413
Se puede considerar añadir ivabradina a un IECA, bloqueador beta y ARM para pacientes en ritmo sinusal con DM2 que tengan insuficiencia cardiaca y FEVI < 40%, con síntomas persistentes (NYHA II-IV) y frecuencia cardiaca > 70 lpm pese a recibir dosis óptima y bien tolerada de bloqueador beta junto con IECA (o ARA-II) y ARM	IIb	B	414,428
No se debe usar las tiazolidinedionas para pacientes con insuficiencia cardiaca y DM2, ya que la retención de agua puede empeorar o causar insuficiencia cardiaca	III	B	175,425, 426

ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

9. ARRITMIAS: FIBRILACIÓN AURICULAR Y MUERTE SÚBITA CARDIACA

9.1. Diabetes mellitus y fibrilación auricular

Las personas con fibrilación auricular (FA) tienen un riesgo sustancialmente aumentado de sufrir un accidente cerebrovascular y tienen el doble de mortalidad por ECV que las que se encuentran en ritmo sinusal^{429,430}. La DM es frecuente en los pacientes con FA. Los estudios con poblaciones extrahospitalarias demuestran la presencia de DM en el 13% de los pacientes con FA⁴³¹. La DM y la FA comparten antecedentes comunes, como la hipertensión y la obesidad. Sin embargo, no se ha establecido el papel independiente de la DM como factor de riesgo de FA.

El *Manitoba Follow-up Study* ha estimado la incidencia de FA específica por edad en 3.983 varones⁴³². La DM se asoció de manera significativa a FA con un RR = 1,82 en el análisis univariable. No obstante, la asociación con la DM no fue significativa en el modelo multivariable, lo que indica que el aumento del riesgo puede estar relacionado con CI, hipertensión o IC. En el *Framingham Heart Study*⁴³³ la DM se asoció de manera significativa a la FA en ambos sexos, incluso después de ajustar por edad u otros factores de riesgo (OR = 1,4 para los varones y OR = 1,6 para las mujeres). En el momento de desarrollar una puntuación de riesgo para la FA, el estudio de Framingham no incluyó la DM como predictor de FA significativa⁴³⁴. En otro estudio reciente, Nicho-

las et al identificaron la DM como predictor independiente de FA solo en las mujeres⁴³⁵.

Un estudio multicéntrico reciente que incluyó a 11.140 pacientes diabéticos ha confirmado que la FA es relativamente común en la DM2 y ha demostrado que, cuando la DM2 y la FA coexisten, hay un riesgo notablemente aumentado de muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e IC⁴³⁶. Estos hallazgos indican que la FA identifica a pacientes diabéticos que tienen más probabilidad de beneficiarse de un manejo agresivo de todos los FRCV. Puesto que la FA es asintomática (o levemente sintomática) en una importante proporción de pacientes (alrededor del 30%), se puede recomendar la búsqueda de FA en grupos seleccionados de pacientes con DM2 y sospecha de FA paroxística o permanente mediante palpación del pulso, ECG habitual de 12 derivaciones o registro Holter.

Diabetes mellitus y riesgo de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular

Dos revisiones sistemáticas recientes han abordado la evidencia existente sobre factores de riesgo de accidente cerebrovascular en la FA y han concluido que un accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT)/tromboembolia previos, la edad, la hipertensión, la DM y la cardiomiopatía estructural son factores de riesgo importantes^{437,438}.

Diabetes mellitus y esquemas de estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular

El esquema más simple es el índice de riesgo CHADS₂ (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, DM, accidente cerebrovascular [doble]). La guía de la ESC de 2010 sobre manejo de la FA, actualizada en 2012, propuso un esquema nuevo. Según este esquema, recupera el énfasis el uso de riesgo «bajo», «moderado» y «alto», como reconocimiento de que el riesgo es un continuo^{439,440}. El nuevo esquema se expresa con el acrónimo CHA₂DS₂-VASc (IC, hipertensión, edad \geq 75 [doble], DM, accidente cerebrovascular [doble]-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo [mujer]). Se basa en un sistema de puntos en el que se asigna 2 puntos a la historia de accidente cerebrovascular o AIT o edad \geq 75 años y 1 punto a las otras variables. La IC se define como IC clínica o disfunción sistólica del VI (FE < 40%), la enfermedad vascular se define como historia de IM, placa aórtica compleja o EAP.

Tratamiento antitrombótico para pacientes diabéticos

Se ha realizado un metanálisis de 16 estudios controlados y aleatorizados con 9.874 pacientes para caracterizar la eficacia de los fármacos anticoagulantes y antiagregantes en la prevención de los accidentes cerebrovasculares en la FA⁴⁴¹. La anticoagulación oral ha sido eficaz para la prevención primaria y secundaria de los accidentes cerebrovasculares en estudios que incluyeron a 2.900 pacientes, con una reducción del riesgo relativo total del 62% (IC95%, 48%-72%). La reducción de riesgo absoluta fue del 2,7% por año en prevención primaria y el 8,4% por año en prevención secundaria. Las hemorragias extracraneales mayores se vieron aumentadas por el tratamiento anticoagulante en un 0,3% por año. El AAS redujo el riesgo de accidente cerebrovascular solo en un 22% (IC95%, 2%-38%), con una reducción de riesgo absoluta del 1,5% por año en prevención primaria y el 2,5% por año en prevención secundaria. En cinco estudios clínicos que compararon el tratamiento anticoagulante con el tratamiento antiagregante en 2.837 pacientes, la warfarina se demostró más eficaz que el AAS, con una RRR del 36% (IC95%, 14%-52%). Estas respuestas se observaron tanto en la FA permanente como en la FA paroxística.

Con el apoyo de los resultados de diversos estudios clínicos y de la guía europea sobre manejo de la FA de 2010, actualizada en 2012^{439,440}, se recomienda la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina

K (AVK) —o con alguno de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) (para más detalles, véase más adelante)— para pacientes con FA. La elección del tratamiento antitrombótico debe basarse en el riesgo absoluto de accidente cerebrovascular/tromboembolia y sangrado y en el beneficio clínico neto para el paciente concreto. El AAS solo no se recomienda para la prevención de enfermedad tromboembólica en pacientes diabéticos con FA, pero se debe considerar la combinación de AAS y clopidogrel para pacientes que no pueden o no desean tomar AVK o NACO⁴⁴². El AVK o el NACO se debe usar cuando haya uno o más factores de riesgo de accidente cerebrovascular, siempre que no haya contraindicaciones después de una evaluación cuidadosa del cociente riesgo-beneficio y valorar las preferencias del paciente^{439,440}. Se puede concluir que los AVK y los NACO deben usarse en todos los pacientes con FA y DM a menos que estén contraindicados y siempre que el paciente los acepte. Con el uso de AVK, la franja óptima de razón internacional normalizada (INR) para prevenir accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes diabéticos es 2,0-3,0. Se ha propuesto cifras de INR más bajas (1,8-2,5) para pacientes de edad avanzada, pero esto no se basa en la evidencia.

En el estudio ACTIVE W, la warfarina fu superior a la combinación de clopidogrel más AAS (RRR = 0,40; IC95%, 18-56), sin diferencias en las tasas de sangrado⁴⁴². En el grupo de AAS del estudio ACTIVE A, se ha descrito una reducción de los eventos vasculares mayores en pacientes que recibieron AAS más clopidogrel respecto a los que recibieron monoterapia de AAS (RR = 0,89; IC95%, 0,81-0,98; p = 0,01)⁴⁴³. Por lo tanto, se puede considerar el tratamiento de AAS+clopidogrel como una medida provisional cuando no se pueda administrar un AVK, pero no como alternativa para pacientes con alto riesgo de sangrado. La combinación de AVK con tratamiento antiagregante no ofrece efectos beneficiosos añadidos en los accidentes isquémicos o los eventos vasculares, y conduce a mayor tasa de eventos de sangrado⁴³⁹, por lo que se debe evitar.

Se han desarrollado dos clases nuevas de anticoagulantes: los inhibidores directos de la trombina orales (p. ej., etexilato de dabigatrán) y los inhibidores orales del factor Xa (p. ej., rivaroxabán, apixabán, edoxibán y betrixibán). En el estudio RE-LY⁴⁴⁴, la administración de dabigatrán 110 mg dos veces al día no fue inferior al AVK para la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolia sistémica, con una tasa inferior de sangrado mayor. El dabigatrán 150 mg dos veces al día se asoció a menores tasas de accidente cerebrovascular y embolia sistémica, con una tasa de hemorragias mayores similar, que el tratamiento con AVK. El estudio AVERROES se interrumpió precozmente debido a evidencia clara de reducción de accidentes cerebrovasculares y embolia sistémica con apixabán 5 mg dos veces al día, comparado con AAS 81-324 mg una vez al día⁴⁴⁵. Un estudio reciente, el ARISTOTLE, que comparó la warfarina con apixabán en pacientes con FA y CHADS₂ medio de 2,1, ha demostrado que el apixabán 5 mg dos veces al día es superior a la warfarina en la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolias sistémicas, causa menos sangrados y disminuye la mortalidad⁴⁴⁶. El 24% de los pacientes tenían DM. El estudio ROCKET, que comparó warfarina con rivaroxabán, ha demostrado la no inferioridad del rivaroxabán respecto a la warfarina en la prevención de accidentes cerebrovasculares, embolias sistémicas o sangrado mayor en pacientes con FA y CHADS₂ relativamente alto (valor medio, 3,5)⁴⁴⁷. Estos fármacos nuevos tienen un uso potencial como alternativa a la warfarina, sobre todo para pacientes que no son adecuados para el tratamiento con AVK o no los toleran. En un análisis de subgrupos preespecificados del estudio ROCKET, los pacientes diabéticos tuvieron un grado de protección similar al de la población general de estudio.

Se debe evaluar el riesgo de sangrado antes de iniciar la anticoagulación. A partir de una cohorte de la práctica clínica real de 3.978 pacientes europeos con FA del *Euro Heart Survey*, se ha desarrollado un nuevo índice de sangrado simple, conocido como «hipertensión, función renal/hepática alterada (1 punto cada uno), accidente cerebrovascular, antecedente de sangrado (o predisposición a este),

INR lábil, edad avanzada (> 65 años), consumo concomitante de drogas/alcohol (1 punto cada uno)» (HAS-BLED)⁴⁴⁸. Una puntuación ≥ 3 indica alto riesgo y precaución, con necesidad de revisar al paciente regularmente después de iniciar el tratamiento antitrombótico.

9.2. Muerte súbita cardiaca

Estudios clínicos de muerte súbita cardiaca en la diabetes mellitus

La muerte súbita cardiaca (MSC) causa aproximadamente el 50% de todas las muertes cardiovasculares. En su mayoría están causadas por taquiarritmia ventricular, a menudo desencadenada por un SCA, que puede tener lugar sin enfermedad cardiaca conocida o asociada a cardiopatía estructural^{449,450}. Los estudios epidemiológicos en muestras de la población general publicados han demostrado que los diabéticos tienen más riesgo de MSC. En el estudio de Framingham, la DM se asoció con riesgo de MSC aumentado (casi 4 veces) en todas las edades y constantemente más en las mujeres que en los varones⁴⁵¹. El *Nurses' Health Study*⁴⁵², que incluyó a 121.701 mujeres de 30-55 años seguidas 22 años, ha descrito que en el 69% de los casos la MSC tuvo lugar como primer signo de enfermedad cardiaca. La DM fue un firme factor de riesgo que conllevaba un aumento de 3 veces en el riesgo de muerte súbita, mientras que la hipertensión se asoció con un aumento del riesgo de 2,5 veces y la obesidad, 1,6 veces. La DM aumenta el RR de MSC en diferentes grupos étnicos⁴⁵³⁻⁴⁵⁵. Un estudio reciente de los investigadores ARIC ha demostrado que la magnitud del aumento relativo del riesgo asociado a la DM es similar para la MSC y la muerte cardiaca no súbita. En este estudio, la DM atenuó las diferencias de sexo en el riesgo absoluto de MSC⁴⁵⁶.

La DM aumenta la mortalidad cardiovascular de los pacientes con IC y los supervivientes a un IM. En un análisis del programa CHARM, la DM fue un predictor independiente de la mortalidad (incluida la MSC) de los pacientes con IC independientemente de la FE⁴⁵⁷. En una serie de 3.276 pacientes tras un IM de Alemania y Finlandia, la incidencia de MSC fue mayor en la DM2 (HR = 3,8; IC95%, 2,4-5,8; p < 0,001)⁴⁵⁸. La incidencia de MSC en pacientes tras un IM con DM y FEVI > 35% fue equivalente a la observada en pacientes no diabéticos con FE \leq 35%. La incidencia de MSC aumentó sustancialmente en pacientes diabéticos con FE < 35%, lo que respalda el concepto de que los desfibriladores implantables profilácticos deben utilizarse en todos los pacientes diabéticos sintomáticos (NYHA II-IV) con FEVI < 35%, a menos que estén contraindicados. Se debe cuantificar la FEVI de todos los pacientes con DM2 e IC congestiva o tras un IM para identificar a los candidatos a tratamiento profiláctico con desfibrilador implantable. De modo parecido, la profilaxis secundaria mediante desfibrilador implantable está indicada para pacientes diabéticos recuperados de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida, tal como se recomienda en la guía⁴⁵⁹. Todos los pacientes postinfartados con IC también tienen que tratarse con fármacos bloqueadores beta, cuyo efecto protector contra la MSC está bien establecido^{449,450}.

Fisiopatología de la muerte súbita cardiaca en la diabetes mellitus

Las causas que subyacen al aumento de la vulnerabilidad del sustrato eléctrico en la DM no están claras y es probable que aparezcan como consecuencia de diferentes factores concomitantes: a) oclusión coronaria aguda y presencia y extensión de CI; b) fibrosis miocárdica que produce alteración del llenado del VI (disfunción diastólica) e IC sistólica; c) enfermedad microvascular y nefropatía diabética; d) neuropatía autonómica diabética; e) anomalías en la propagación eléctrica en el miocardio que se ponen de manifiesto como trastornos electrocardiográficos de la repolarización y despolarización, y f) apnea obstructiva del sueño⁴⁵⁹⁻⁴⁶⁶. La hipoglucemia inducida experimentalmente también puede producir cambios en las propiedades electrofisiológicas cardiacas. El síndrome de «muerte en la cama» es un término que describe la muerte inesperada de una persona joven

con DM1 mientras está durmiendo e indica que la hipoglucemia puede contribuir a la MSC en la DM⁴⁶⁷.

Jouven et al⁴⁵⁵ han estudiado el RR de MSC en grupos de pacientes con diferentes grados de disglucemia y han demostrado que los valores de glucemia más elevados conducen a mayor riesgo. Después de ajustar por edad, tabaquismo, PA sistólica, enfermedad cardíaca y tratamiento hipoglucemiante, incluso los pacientes que están en el límite de la DM, una situación definida por una GPA de 7,7-11,1 mmol/l (140-200 mg/dl), presentaron un riesgo aumentado de MSC (OR = 1,24 frente a pacientes normoglucémicos). La presencia de enfermedad microvascular, definida como retinopatía o proteinuria, y el sexo femenino aumentaron el riesgo en todos los grupos. Este estudio hace hincapié en que la IG parece ser una variable continua directamente relacionada con el riesgo de MSC, más que apoyar la visión previa de que el riesgo se relaciona con un umbral específico de IG. Esto encaja con el concepto actual de que el riesgo cardiovascular aumenta por debajo del umbral de DM, incluso cuando las concentraciones de glucosa se encuentran en la franja considerada bastante normal hasta ahora.

Los investigadores de Framingham⁴⁶⁸ han demostrado, a partir de una población extrahospitalaria de gran tamaño, que tras ajustar por las covariables los reducidos índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca estaban influidos por la GP. La hiperglucemia (incluso leve) puede asociarse a menos variabilidad de la frecuencia cardíaca⁴⁶⁹. El estudio ARIC ha obtenido unos hallazgos similares⁴⁷⁰ y demuestra que incluso los pacientes prediabéticos tienen trastornos de la función cardíaca autonómica y variaciones de la frecuencia cardíaca. Estos estudios corroboran que se debe considerar la concentración de glucosa como una variable continua con influencia en el control autonómico del corazón. Por desgracia, estos estudios no se diseñaron para responder a la pregunta de si la reducción de las variaciones de la frecuencia cardíaca en la DM es un predictor independiente de MSC. Un estudio reciente ha demostrado que la determinación de marcadores autonómicos, como la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la capacidad de deceleración a partir de registros Holter de 24 h, predice la ocurrencia de muerte cardíaca y MSC en pacientes diabéticos con IM reciente⁴⁷¹.

En un metanálisis de 15 estudios, la neuropatía autonómica cardiovascular se asoció de manera significativa a la posterior mortalidad de pacientes diabéticos⁴⁷². El estudio *Rochester DM neuropathy* se diseñó para definir los factores de riesgo de MSC y el papel de la neuropatía autonómica diabética en una población de 462 pacientes diabéticos con un seguimiento de 15 años⁴⁷³. Los resultados obtenidos indican que la disfunción renal y la enfermedad cardíaca aterosclerótica son los principales determinantes del riesgo de MSC, mientras que la neuropatía autonómica y el QTc no fueron predictores independientes. Este estudio no incluyó la variabilidad de la frecuencia cardíaca u otras variables de riesgo entre los parámetros introducidos en el análisis multivariable. Por el contrario, los resultados del estudio MONICA/KORA han descrito que el QTc es un predictor independiente de muerte cardíaca, asociado a un aumento de 3 veces en pacientes diabéticos y de 2 veces en los no diabéticos⁴⁷⁴. La determinación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el QTc pueden llegar a ser valiosos predictores de MSC de los pacientes diabéticos, pero todavía no hay evidencia que lo respalde para una recomendación general.

Sobre la base de la evidencia disponible, parece ser que todos los grados de IG se asocian con el desarrollo progresivo de gran variedad de trastornos que afectan a la supervivencia de forma adversa y predisponen a la MSC. La identificación de los predictores independientes de muerte cardíaca en la DM no ha progresado hasta un nivel que permita recomendar un esquema de estratificación del riesgo para prevenirla.

Conclusiones

La MSC es una importante causa de muerte de pacientes diabéticos. Aunque existen algunos factores de riesgo de MSC que pueden

relacionarse específicamente con la DM, como la enfermedad microvascular y la neuropatía autonómica, se debe centrar la atención en la prevención primaria de la DM, la aterosclerosis y la enfermedad coronaria, y en la prevención secundaria de las consecuencias cardiovasculares de estas enfermedades tan comunes.

9.3. Aspectos de conocimiento incompleto

- Falta información sobre el impacto a largo plazo del control glucémico en el intervalo QTc.
- ¿Cuál es el papel de la hipoglucemia y otros predictores en la MSC?

9.4. Recomendaciones sobre el manejo de arritmias en pacientes con diabetes mellitus

Recomendaciones sobre el manejo de arritmias en pacientes con diabetes mellitus

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe considerar la búsqueda de FA, ya que es frecuente en los diabéticos y aumenta la morbilidad y la mortalidad	Ila	C	—
Se recomienda la anticoagulación oral con AVK o NACO (p. ej., dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) para pacientes diabéticos con FA (paroxística y persistente), salvo contraindicación	I	A	439,440, 442,443, 445-447
Se debe considerar la evaluación del riesgo de sangrado (puntuación HAS-BLED) cuando se prescriba tratamiento antitrombótico a pacientes con FA y DM	Ila	C	—
Se debe considerar la búsqueda de factores de riesgo de muerte súbita cardíaca en pacientes con DM	Ila	C	—
Se recomienda desfibrilador implantable para pacientes con DM, miocardiopatía isquémica y FEVI < 35% y para los reanimados de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida	I	A	459
Se recomiendan los bloqueadores beta para pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca y tras un IAM para prevenir la muerte súbita cardíaca	I	A	391, 401-403, 405,406, 449,450

AVK: antagonista de la vitamina K; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; NACO: nuevos anticoagulantes orales.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

10. ENFERMEDAD PERIFÉRICA Y CEREBROVASCULAR

La definición de EAP utilizada en la guía europea vigente incluye las lesiones ateroscleróticas de las arterias caróticas, vertebrales, de las extremidades superiores e inferiores, mesentéricas y renales⁴⁷⁵. Esta misma definición es la que se va a utilizar en el presente documento. Aunque el aneurisma aórtico abdominal es frecuente en los pacientes diabéticos, no está incluido en la actual definición de EAP. Además, el diagnóstico y el manejo del aneurisma aórtico abdominal son independientes de la presencia o ausencia de DM.

10.1. Enfermedad arterial periférica

La DM es un factor de riesgo de desarrollo de aterosclerosis en cualquier localización vascular, pero sobre todo de enfermedad de extremidades inferiores, en la que aumenta el riesgo 2-4 veces, y enfermedad carotídea. En la enfermedad de extremidades inferiores, el tabaquismo, la DM y la hipertensión son factores de riesgo impor-

Tabla 11
Antecedentes relevantes en la enfermedad arterial periférica⁴⁷⁵

• Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular
• Síntomas de posible angina
• Cualquier trastorno de la marcha, como fatiga, molestias, calambres o dolor, localizados en nalgas, muslos, pantorrillas o pies, particularmente cuando los síntomas se alivian rápidamente en reposo
• Cualquier dolor en reposo localizado en pantorrillas o pies y su relación con la verticalidad o el decúbito
• Heridas mal cicatrizadas en las extremidades
• Dolor de esfuerzo en extremidades superiores, especialmente cuando se añade a mareo o vértigo
• Cualquier síntoma neurológico transitorio
• Antecedente de hipertensión de comienzo abrupto, hipertensión resistente (que puede deberse a estenosis arterial renal) o insuficiencia renal
• Dolor abdominal posprandial o inesperado, especialmente si se relaciona con la ingestión y se asocia con pérdida de peso.
• Disfunción eréctil

tantes. Aunque la asociación de DM con enfermedad de extremidades inferiores es inconsistente en los análisis multivariados parece ser que la duración y la gravedad de la DM tienen una especial influencia en el riesgo de gangrena y ulceración^{476,477}. En los estudios de población, la presencia de estenosis de la arteria carotídea se ha asociado con DM y otros factores de riesgo clásicos independientemente de la edad⁴⁷⁸⁻⁴⁸⁰. La DM está presente en una proporción significativa de los pacientes con aterosclerosis difusa, que tienen peor pronóstico que los que tienen la lesión en una única localización^{481,482}. Los pacientes diabéticos deben someterse a una búsqueda exhaustiva de EAP en distintas localizaciones vasculares. La historia médica y la exploración física (tablas 11 y 12) son la piedra angular del trabajo diagnóstico y deben incluir revisión de los diferentes lechos vasculares y sus síntomas específicos⁴⁷⁵, aunque muchos pacientes permanecen asintomáticos. Se debe realizar evaluación diagnóstica y tratamiento adicionales según las recomendaciones de la guía europea sobre EAP⁴⁷⁵. De manera resumida, a todos los pacientes diabéticos se les debe realizar anualmente una búsqueda clínica para detectar EAP y animarlos a realizar cambios en los hábitos de vida⁴⁸³. Todos los pacientes con EAP deben recibir tratamiento hipolipemiente, antihipertensivo y antiagregante adecuado^{125,274,484,485}, con un control glucémico óptimo^{154,291,486}.

10.2. Enfermedad arterial de extremidades inferiores

En los pacientes diabéticos, las obstrucciones vasculares suelen localizarse distalmente, con lesiones típicas en la arteria poplítea o en los vasos de las extremidades inferiores. En una cohorte de 6.880 pacientes de más de 65 años, 1 de cada 5 pacientes tenía enfermedad de extremidades inferiores, aunque solo el 10% estaba sintomático⁴⁸⁷. La incidencia y la prevalencia de enfermedad de extremidades inferiores aumentan con la edad y la duración de la DM. El *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES II) ha determinado las amplitudes de pulso en adultos y ha encontrado pulsaciones disminuidas o ausentes de la arteria dorsal del pie en un 16% de los adultos con DM de 35-54 años y un 24% de los de 55-74 años⁴⁸⁸. En muchos pacientes de más edad, la enfermedad de extremidades inferiores ya estaba presente en el momento del diagnóstico de DM. La progresión de la enfermedad de extremidades inferiores puede dar lugar a ulceraciones en los pies, gangrena y, finalmente, amputación de parte de la extremidad afectada. La DM causa aproximadamente el 50% de todas las amputaciones no traumáticas en Estados Unidos y es habitual que se requiera una segunda amputación. La mortalidad está aumentada en los pacientes con enfermedad de extremidades inferiores y la supervi-

Tabla 12
Exploración física relevante en la enfermedad arterial periférica⁴⁷⁵

• Determinar la presión arterial en ambos brazos y ponderar la asimetría entre los brazos
• Auscultar y palpar las áreas carotídea y cervical
• Palpar los pulsos de las extremidades superiores y, si es necesario, realizar la prueba de Allen. Inspeccionar cuidadosamente las manos
• Palpación abdominal y auscultación en diferentes niveles, incluidos los costados y la región iliaca
• Auscultar las arterias femorales
• Palpar las arterias femorales, poplíteas, dorsales del pie y tibiales posteriores
• Observar el color, la temperatura y la integridad de la piel de los pies. Anotar la presencia de ulceraciones
• Tener en cuenta posibles hallazgos adicionales que apunten a enfermedad arterial de extremidades inferiores, como pérdida de vello en las pantorrillas y cambios en la piel
• ITB, que se calcula dividiendo la presión arterial sistólica en la arteria tibial o dorsal del pie por la presión braquial. Un índice < 0,9 indica enfermedad arterial de extremidades inferiores

ITB: índice tobillo-brazo.

vencia a los 3 años de una amputación está por debajo del 50%⁴⁸⁵. El diagnóstico precoz de la enfermedad de extremidades inferiores en los pacientes diabéticos es importante para prevenir la progresión de la enfermedad, así como para predecir el riesgo cardiovascular total.

Diagnóstico

Los síntomas de claudicación son alteraciones en la marcha, como fatiga, molestias, calambres o dolor localizados en nalgas, muslos, pantorrillas o pies, especialmente cuando los síntomas se alivian rápidamente con reposo. La palpación de los pulsos y la inspección visual de los pies son fundamentales. El rubor o la palidez dependientes de la elevación de la extremidad, la hiperemia retrasada cuando se baja el pie, la ausencia de crecimiento de vello y la presencia de uñas distroóficas en los pies son signos de isquemia de las extremidades. Una medida objetiva de la enfermedad de extremidades inferiores es el índice tobillo-brazo (ITB), que se calcula dividiendo el valor de PA sistólica en la tibia posterior o dorsal del pie por la PA sistólica braquial. Un índice < 0,9 indica enfermedad de extremidades inferiores, especialmente en presencia de síntomas o hallazgos clínicos como soplos o ausencia de pulsos. Un ITB < 0,8 indica EAP, independientemente de los síntomas. La sensibilidad del ITB puede aumentar después del ejercicio. El ITB tras ejercicio puede identificar enfermedad de extremidades inferiores significativa, incluso en personas que tienen ITB normal en reposo⁴⁸⁹. Un ITB > 1,40 indica vasos poco compresibles como resultado de la rigidez de la pared arterial (calcinosis de la media), lo que puede impedir la correcta estimación de la presión en la arteria, incluso en caso de isquemia grave de las extremidades.

La *prevención primaria y secundaria* de la enfermedad de extremidades inferiores en pacientes diabéticos consiste en cambios en los hábitos de vida (que se dirijan a corregir obesidad, tabaquismo y ausencia de ejercicio físico) y control de los factores de riesgo, incluidas la hiperglucemia, la hiperlipemia y la hipertensión.

Tratamiento

Según una revisión sistemática de estudios clínicos controlados y aleatorizados sobre programas de ejercicio en la claudicación sintomática, el ejercicio supervisado se ha demostrado eficaz para aumentar el tiempo de marcha, comparado con el tratamiento estándar⁴⁹⁰. Es habitual utilizar un tratamiento combinado que incluye fármacos y ejercicio físico. Aunque diversos fármacos, como cilostazol, naftidrofurilo y pentoxifilina, aumentan la distancia que el paciente

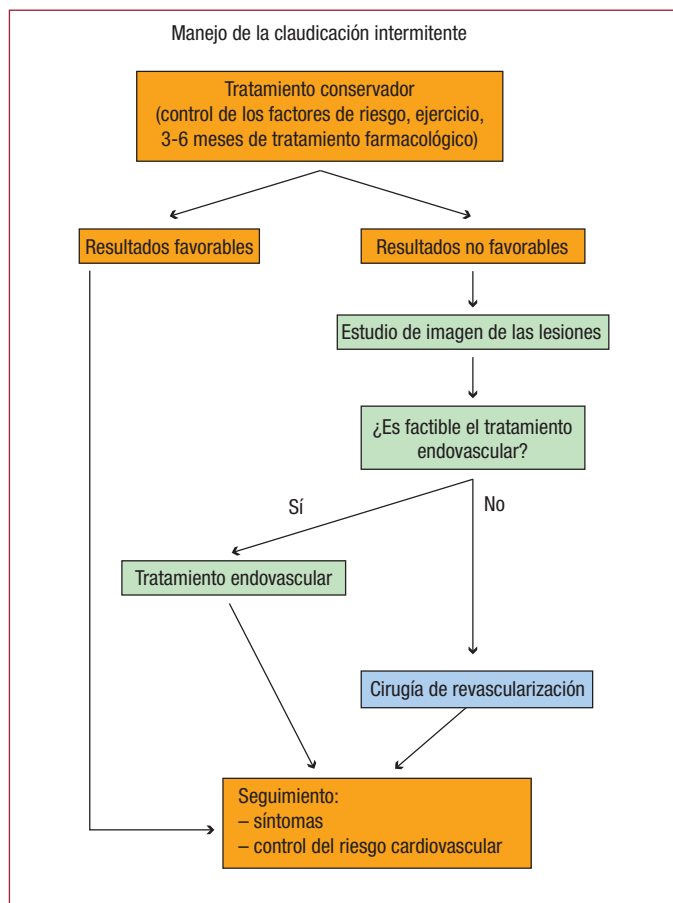


Figura 8. Algoritmo para el tratamiento de la claudicación intermitente (con permiso de Tendera et al⁴⁷⁵).

puede andar en presencia de claudicación intermitente, su papel sigue siendo incierto. También se ha descrito que el tratamiento con estatinas es beneficioso para aumentar la distancia de marcha en pacientes con EAP^{475,491}. Cuando el tratamiento conservador no funciona, se debe considerar la revascularización. En caso de claudicación incapacitante con lesiones causales localizadas en aorta/ilíacas, la revascularización debe ser el tratamiento de primera elección, junto con el manejo de los factores de riesgo⁴⁷⁵. En la figura 8 se muestra un algoritmo para el tratamiento de la claudicación intermitente.

La *isquemia crítica de las extremidades* (ICE) se define por la presencia de dolor isquémico en reposo y lesiones isquémicas o gangrena atribuibles a enfermedad arterial oclusiva, que es crónica y distinguible de la isquemia aguda de las extremidades. En la figura 9 se presenta un algoritmo para el manejo de la ICE.

Es importante recordar que los bloqueadores beta no están contraindicados para los pacientes con enfermedad arterial de extremidades inferiores y DM. Un metanálisis de 11 estudios aleatorizados ha encontrado que los bloqueadores beta no empeoran la capacidad de marcha o los síntomas de claudicación intermitente de los pacientes con EAP leve-moderada⁴⁹². A los 32 meses de seguimiento de 490 pacientes con EAP e IM previo, los bloqueadores beta produjeron una reducción significativa e independiente del 53% en la tasa de aparición de nuevos eventos coronarios⁴⁹³.

El manejo general requiere un tratamiento multidisciplinario para controlar los factores de riesgo aterosclerótico, revascularización cuando sea posible, optimización de la cura de las heridas, calzar zapatos adecuados, tratamiento de las infecciones y realización de programas de rehabilitación⁴⁷⁵. La piedra angular del tratamiento es la reconstrucción arterial y salvar las extremidades, que se debe intentar sin demora en todos los pacientes con ICE cuando sea técnicamente

posible. La búsqueda (o evaluación) de enfermedad coronaria o cerebrovascular no debe retrasar el manejo de los pacientes con ICE si están clínicamente estables. El tratamiento médico básico, incluidos los antiagregantes plaquetarios y las estatinas, debe iniciarse de acuerdo con los principios subrayados en otros apartados de este documento^{475,494,495}.

La elección de la estrategia de revascularización depende fundamentalmente de la anatomía de la lesión arterial. Se ha descrito que los resultados clínicos de la reparación endovascular de la arteria iliaca de los pacientes diabéticos son similares o peores que los de los pacientes no diabéticos, y que la permeabilidad a largo plazo es menor⁴⁹⁶. Las tasas de permeabilidad a largo plazo de las intervenciones intravasculares en la región tibioperoneal son bajas en pacientes con y sin DM, pero pueden ser suficientes a corto plazo para facilitar la curación de las úlceras de los pies⁴⁹⁶.

El *pie diabético* es una entidad clínica específica que puede incluir neuropatía, traumatismos, enfermedad arterial, infección e inflamación, a menudo combinados. Las consecuencias más graves son ulceración, gangrena y una tasa elevada de amputaciones. Típicamente, la EAP de extremidades inferiores es difusa y especialmente grave en los vasos distales. Cuando se sospecha de enfermedad arterial, está indicada la exploración clínica de los pulsos con determinación del ITB para evaluar la isquemia. Si el ITB no es concluyente por una pared arterial fuertemente calcificada, se puede evaluar el estado arterial mediante presión en el dedo del pie, análisis de las ondas Doppler distales u oxígeno transcutáneo. Cuando haya isquemia, se deben realizar técnicas de imagen para planificar la revascularización, que debe aplicarse siguiendo los mismos criterios que para la ICE. Es importante tener un flujo directo hacia el pie para mejorar la curación de las úlceras. Es necesario realizar una amputación suficiente que garantice una perfusión adecuada para, junto con la revascularización, detener el proceso isquémico, inflamatorio e infeccioso.

El seguimiento debe incluir la realización de programas de educación del paciente, abandono del tabaco, utilización de calzado protector, cuidados periódicos de los pies y cirugía reconstructiva de los pies cuando sea necesario. Es obligatorio el manejo de los factores de riesgo con control glucémico y supervisión de la revascularización⁴⁹⁷.

10.3. Enfermedad arterial carotídea

La enfermedad cerebrovascular es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en Europa. La DM es un factor independiente de riesgo de accidente cerebrovascular, con una incidencia 2,5-3,5 mayor que en no diabéticos^{498,499}. En este documento, la discusión sobre la prevención de accidentes cerebrovasculares y AIT se limita a los aspectos relacionados con la enfermedad arterial carotídea. Es importante señalar que se puede establecer relación causal con una estenosis de la carótida solo en un 20% aproximadamente de todos los accidentes cerebrovasculares isquémicos⁵⁰⁰. Aunque la presencia de DM aumenta la probabilidad de enfermedad carotídea, no cambia el enfoque diagnóstico y terapéutico general.

Diagnóstico

Los soplos carotídeos son habituales en los pacientes con estenosis carotídea, aunque muchos se mantienen asintomáticos independientemente de la gravedad de la lesión. Aunque el espectro de síntomas es amplio, se considera sintomáticos solo a quienes han sufrido un accidente cerebrovascular o AIT en los últimos 6 meses^{501,502}. En este grupo de pacientes, la probabilidad de accidente cerebrovascular o AIT recurrente es alto⁵⁰³, por lo que es obligatorio realizar pruebas de imagen urgentes del cerebro y los vasos supraaórticos de los pacientes que se presentan con AIT o accidente cerebrovascular. Para la evaluación de la estenosis carotídea está indicada la realización de ultrasonografía dúplex, angiografía por tomografía computarizada e imagen por resonancia magnética.

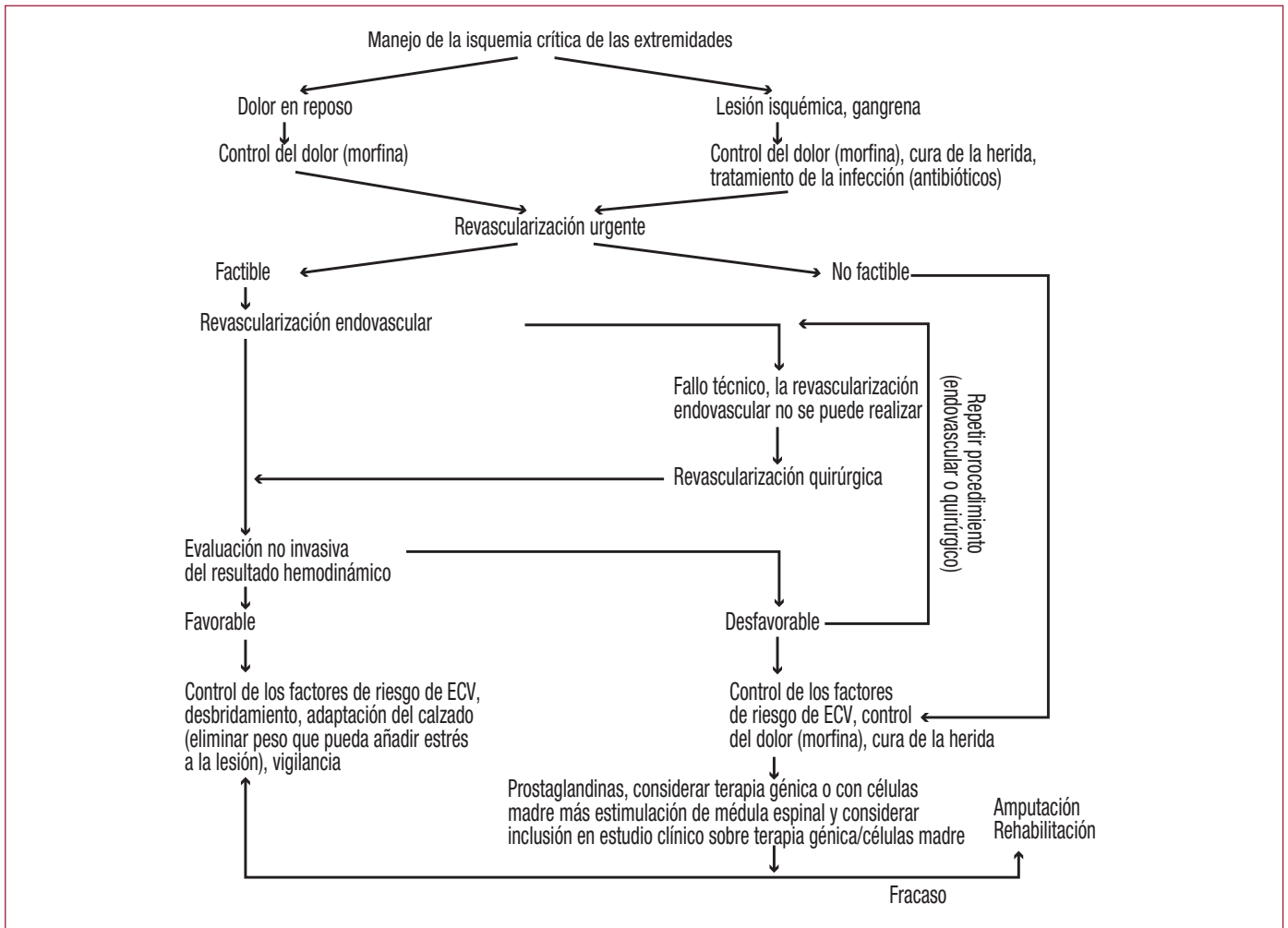


Figura 9. Algoritmo para el manejo de la isquemia crítica de las extremidades (con permiso de Tendera et al⁴⁷⁵). ECV: enfermedad cardiovascular.

Tratamiento

El manejo depende de los síntomas, la gravedad de la lesión, el pronóstico de supervivencia a 5 años y el resultado clínico de los procedimientos de revascularización. En la figura 10 se muestra un algoritmo de manejo.

Aunque la endarterectomía carotídea parece ofrecer una ventaja clara sobre el tratamiento conservador para pacientes con enfermedad carotídea sintomática, el papel de la revascularización de los pacientes asintomáticos sigue siendo dudoso⁴⁷⁵. Es necesario recalcar que la mayor parte de los resultados en pacientes sin síntomas se obtuvo antes de que las estatinas y los antiagregantes plaquetarios se convirtieran en el tratamiento estándar. Por otra parte, los resultados de la endarterectomía y los stents carotídeos han mejorado con el tiempo, por lo que sería necesario reevaluar el papel de la revascularización en esta cohorte de pacientes.

10.4. Aspectos de conocimiento incompleto

- En comparación con AAS y clopidogrel, no se conoce bien la eficacia de los nuevos fármacos antiplaquetarios en pacientes diabéticos con EAP.
- Es necesario comparar las intervenciones endovasculares y quirúrgicas en los diferentes subgrupos de pacientes diabéticos que tengan concomitantemente enfermedad arterial carotídea o EAP de extremidades inferiores.

10.5. Recomendaciones sobre el manejo de la enfermedad arterial periférica en la diabetes

Recomendaciones sobre el manejo de la enfermedad arterial periférica en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda someter a los pacientes con DM a una exploración anual para detectar EAP y determinar el ITB para detectar EAP de extremidades inferiores	I	C	—
Se recomienda que todos los pacientes con EAP y DM que fumen reciban consejo para abandonar el tabaco	I	B	483
Se recomienda que los pacientes con EAP y DM reduzcan la concentración de cLDL hasta < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o, cuando este objetivo no pueda alcanzarse, una reducción ≥ 50%	I	A	125
Se recomienda que los pacientes con EAP y DM tengan la PA controlada hasta < 140/85 mmHg	I	C	—
Se recomienda tratamiento antiagregante para todos los pacientes con EAP sintomática y DM sin contraindicaciones	I	A	274

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; ITB: índice tobillo-brazo; PA: presión arterial.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

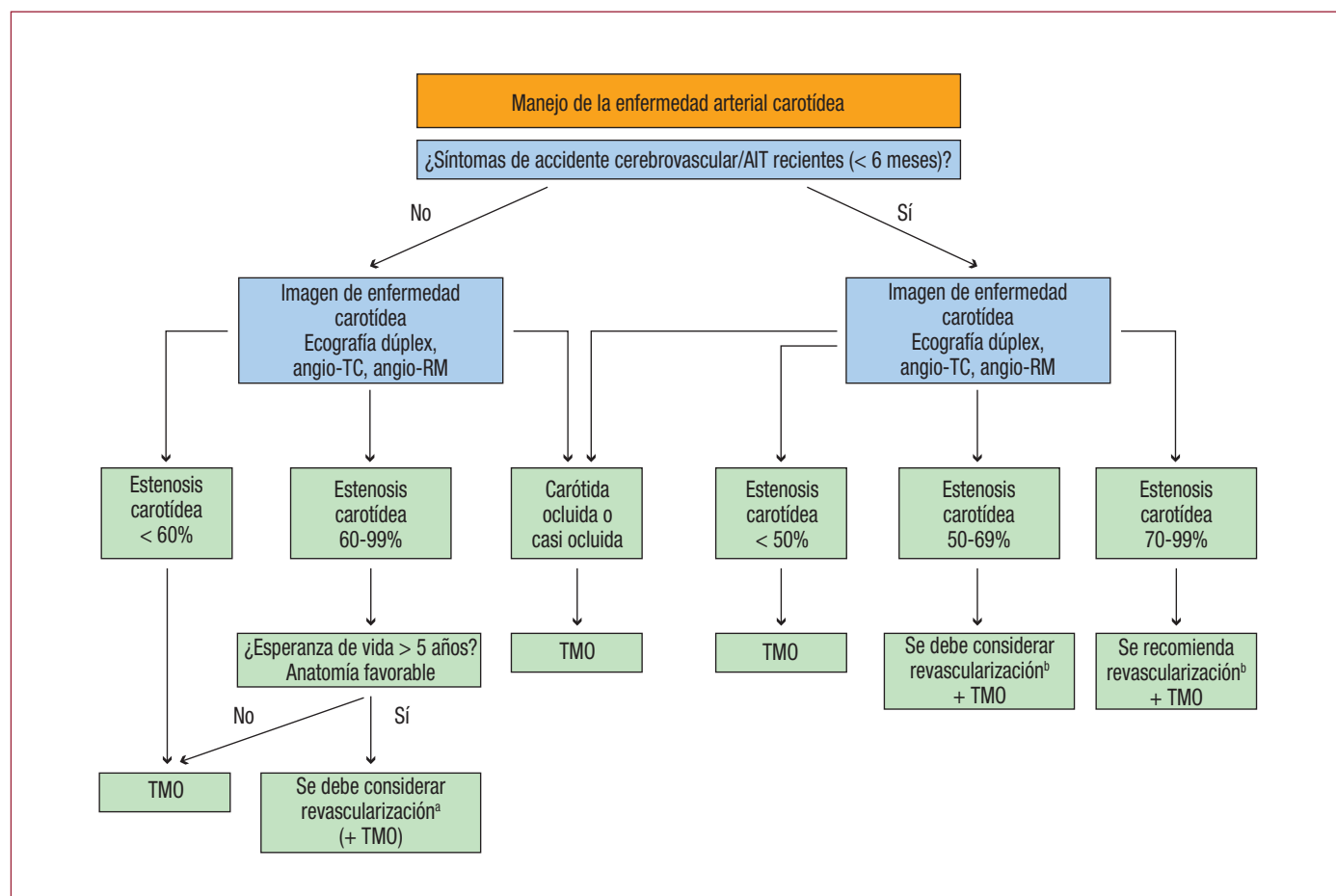


Figura 10. Algoritmo para el manejo de la enfermedad arterial carotídea extracranial (con permiso de Tendera et al⁴⁷⁵). AIT: accidente isquémico transitorio; angio-RM: angiografía por resonancia magnética; angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; TMO: tratamiento médico óptimo. ^aEl manejo de la enfermedad carotídea se debe decidir lo antes posible (antes de 14 días tras el inicio de los síntomas). ^bDespués de una discusión multidisciplinaria que incluya a neurólogos.

11. ENFERMEDAD MICROVASCULAR EN OJOS Y RIÑONES

La DM es un importante factor de riesgo de complicaciones renales y cardiovasculares y el deterioro renal —en forma de excreción urinaria de albúmina aumentada o alteración de la tasa de filtrado glomerular (TFG)— es, por sí solo, un predictor independiente de los resultados clínicos cardiovasculares^{161,504,505}. La excreción urinaria de albúmina y la caída de la TFG pueden beneficiarse, al menos parcialmente, de intervenciones que reducen la GP y la PA.

La retinopatía es la complicación microvascular más frecuente de la DM. Aunque su incidencia ha disminuido lentamente tras la implementación de regímenes terapéuticos intensivos, la retinopatía proliferativa que pone en riesgo la visión afecta al 50% de las personas con DM1, y el 29% de las personas con DM2 sufren edema macular que pone en riesgo la visión⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁸. La retinopatía de progresión rápida indica un riesgo cardiovascular aumentado y la combinación de retinopatía y nefropatía predice un exceso de morbilidad y mortalidad cardiovascular. En la DM2, la retinopatía avanzada aumenta en más del doble el riesgo de eventos cardiovasculares⁵⁰⁹.

11.1. Fisiopatología de la enfermedad microvascular

Las complicaciones microvasculares neuropáticas renales y oculares comparten algunos mecanismos fisiopatológicos que también afectan al endotelio macrovascular. La hiperglucemia crónica induce trastornos bioquímicos que causan glucaciones proteicas y sobreproducción de ROS, lo que conduce a la aparición de daño vascular y,

como consecuencia, la activación de sistemas de reparación/crecimiento específico tisular⁵¹⁰. Las características fenotípicas del daño microvascular en la DM son la oclusión vascular progresiva y el aumento de la permeabilidad vascular. En la retina, la oclusión vascular progresiva promueve una neovascularización reactiva aberrante, lo que causa el desarrollo de retinopatía proliferativa como complicación avanzada. En cualquier fase de la vasorregión progresiva, el aumento de la permeabilidad vascular produce engrosamiento de la retina, que es clínicamente significativo cuando se afecta la mácula central.

En el riñón, la disfunción endotelial y el aumento de la permeabilidad vascular están clínicamente representados por la microalbuminuria, y la oclusión vascular se corresponde con la disminución progresiva de la función renal medida por la TFG.

11.2. Tratamiento y objetivos del tratamiento

Intervención sobre los hábitos de vida

No hay estudios clínicos que demuestren que las intervenciones sobre los hábitos de vida por sí solas tengan efecto en la prevención de la nefropatía, la neuropatía o la retinopatía.

Control glucémico (véase la sección 6.2.1)

Como intervención primaria, el control glucémico estricto es capaz de prevenir las complicaciones microvasculares y cardio-

vasculares, con un efecto beneficioso a largo plazo, tanto en la DM1 como en la DM2^{151,152,154,155}. En prevención secundaria, el control glucémico estricto previene la progresión del deterioro renal en ambos grupos^{160,511}.

Retinopatía

El objetivo de HbA_{1c} recomendado en DM1 y DM2 es < 7% (< 53 mmol/mol)^{152,512-514}. Por encima de cierto grado de daño en la retina, la euglucemia no puede proporcionar beneficio adicional alguno contra la progresión de la retinopatía. En la DM1, este nivel de daño está definido de manera precisa (retinopatía diabética no proliferativa moderada), mientras que en la DM2 no se conoce cuál es el punto de no retorno⁵¹⁵. En la DM1, el empeoramiento transitorio de la retinopatía debido a reentrada euglucémica (es decir, tratamiento intensivo de insulina después de un largo periodo de control glucémico insuficiente) está compensado por el beneficio a largo plazo del correcto control glucémico⁵¹⁵. Por el contrario, en la DM2, un deterioro similar no es una característica acorde con la mejoría del control glucémico. La retinopatía progresiva mejora con un tratamiento multifactorial¹⁵⁶. Para más detalles, véase la sección 7.1.

Presión arterial: nefropatía

Como intervención primaria, el control intensivo de la PA mediante bloqueadores del SRAA previene el inicio de la microalbuminuria en la DM2^{191,193}, pero no en la DM1⁵¹⁶⁻⁵¹⁸. Como intervención secundaria, se ha demostrado que el control intensivo de la PA con IECA para bloquear el SRAA reduce la progresión de la enfermedad renal en la DM1 y reduce la insuficiencia renal terminal^{1519,520}. No se ha podido demostrar una reducción concomitante de los eventos cardiovasculares en estos pacientes jóvenes, aunque sería esperable, considerando los efectos renales de los IECA. En la DM2, las dosis elevadas de ramipril evitan eventos renales y cardiovasculares⁵²¹. Los ARA-II reducen la progresión desde microalbuminuria a proteinuria y previenen los eventos renales pero no la muerte cardiovascular^{522,523}. El objetivo de PA actualmente recomendado es < 140/85 mmHg, aunque en los pacientes hipertensos con nefropatía y proteinuria franca se puede considerar un objetivo aún más bajo (< 130 mmHg) si el paciente lo tolera (véase la sección 6.3.3)⁵²³.

Presión arterial: retinopatía

El control de la PA tiene efectos beneficiosos en la progresión de la retinopatía. El umbral recomendado es < 140/85 mmHg^{191,524}, aunque la concomitancia de otras condiciones, como la nefropatía, puede hacer necesario un control más intensivo de la PA (sistólica < 130 mmHg). La reducción de la PA hasta este objetivo no tiene efectos adversos en la retinopatía. Los estudios DIRECT han investigado los efectos de la reducción de PA con candesartán en el desarrollo y la progresión de retinopatía. Los resultados indican una tendencia no significativa hacia menor progresión de la retinopatía tanto en la DM1 como en la DM2^{524,525}.

Tratamiento hipolipemiante y antiagregante: nefropatía

No se ha documentado que las intervenciones sobre los lípidos sanguíneos y la agregación plaquetaria alteren la enfermedad renal de los pacientes diabéticos. Los fibratos y los agonistas PPAR α pueden reducir la función renal⁵²⁶. En el estudio FIELD, el fenofibrato redujo la albuminuria y enlenteció la pérdida de la TFG estimada durante

5 años, a pesar de que inicialmente aumenta la creatinina plasmática en la DM2 de manera reversible⁵²⁷.

Recientemente, el tratamiento de estatina + ezetimiba ha proporcionado protección cardiovascular a pacientes con función renal disminuida, como los diabéticos²³⁸.

Tratamiento hipolipemiante y antiagregante: retinopatía

No hay objetivos claros de concentración de lípidos (colesterol, TG) para la prevención o retraso de la retinopatía. En la DM2, el estudio FIELD ha documentado que el fenofibrato se asocia a una reducción del requerimiento de tratamiento con láser, aunque este efecto parece independiente de los efectos en la concentración lipídica. El estudio ACCORD ha puesto a prueba el resultado clínico de la reducción de lípidos usando una combinación de estatinas y fenofibrato en la progresión de la retinopatía. La progresión se definió como un aumento en tres fases del grado de retinopatía según la escala de gravedad del *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*, evaluado mediante fotografía del fondo de ojo desde basal hasta el objetivo final de 4 años del estudio o hasta intervenciones preespecificadas de tratamiento (fotocoagulación o vitrectomía). Para la reducción de la progresión de retinopatía mediante tratamiento hipolipemiante, resultó OR = 0,60 (IC95%, 0,42-0,86; p < 0,0056). Después de 4 años, las tasas de progresión de retinopatía fueron del 7,3% con el tratamiento glucémico intensivo frente al 10,4% con el tratamiento estándar (OR ajustada = 0,67; IC95%, 0,51-0,87; p = 0,003)⁵¹³.

Los pacientes con DM2 necesitan tomar antiagregantes plaquetarios para la prevención secundaria de ECV. No hay contraindicaciones específicas sobre el uso de AAS u otros antiagregantes, ya que ninguno de ellos aumenta la incidencia de hemorragias intravítreas⁵²⁸. Es poco probable que la AAS, administrada a las dosis utilizadas en la prevención secundaria de la ECV, mejore el curso clínico de la retinopatía. El tratamiento con eritropoyetina para pacientes con enfermedad renal diabética requiere una monitorización estricta de la progresión de la retinopatía y el riesgo cardiovascular^{528,529}.

Retinopatía que pone en riesgo la visión

Se debe derivar inmediatamente a un oftalmólogo con experiencia la retinopatía no proliferativa o proliferativa grave o cualquier grado de edema macular relacionado con la DM. La retinopatía proliferativa que pone en riesgo la visión y el edema macular se tratan mediante fotocoagulación con láser^{528,530}. En casos seleccionados de retinopatía no proliferativa grave relacionada con la DM, la fotocoagulación con láser también puede estar indicada. Algunos casos seleccionados de edema macular con edema subfoveal y deterioro de la visión < 20/40 pueden beneficiarse de una administración intravítrea de ranibizumab, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV). En cuatro estudios clínicos controlados y aleatorizados (RESOLVE, RESTORE, RIDE y RISE), el tratamiento durante 1-2 años con ranibizumab fue más eficaz que el placebo o el tratamiento con láser focal/en rejilla para mejorar la agudeza visual máxima y para reducir el engrosamiento central de la retina en pacientes con deterioro visual asociado a edema macular diabético⁵³¹⁻⁵³³.

11.3. Aspectos de conocimiento incompleto

- Sigue sin conocerse el balance entre el beneficio del control glucémico estricto en el riesgo microvascular y el riesgo de eventos cardiovasculares adversos.

11.4. Recomendaciones sobre el manejo de la enfermedad microvascular en la diabetes

Recomendaciones sobre el manejo de la enfermedad microvascular en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe considerar la detección anual de presencia de retinopatía en pacientes con DM2	Ila	B	530
Se recomienda tratamiento multifactorial cuando la retinopatía progrese rápidamente	I	B	156
Se recomienda HbA _{1c} < 7% y PA < 140/85 mmHg para la prevención primaria de la retinopatía relacionada con la DM	I	A	152,161, 191, 512-514, 524
Se puede considerar la reducción de lípidos para disminuir la progresión de retinopatía y la necesidad de tratamiento con láser y vitrectomía	Ila	B	513
Se recomienda tratar la retinopatía diabética proliferativa mediante fotocoagulación con láser panretiniano	I	A	530
Se debe considerar la fotocoagulación con láser en rejilla en caso de edema macular clínicamente significativo	Ila	B	532
Se debe considerar el tratamiento intravítreo con factor de crecimiento endotelial antivasculoso para pacientes con pérdida de visión y edema macular clínicamente significativo que afecte a la fóvea	Ila	B	531,532

DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA_{1c}: glucohemoglobina ; PA: presión arterial.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

12. ATENCIÓN CENTRADA EN EL PACIENTE

12.1. Aspectos generales

En secciones previas de este documento se ha recalado la importancia de la valoración multifactorial del riesgo y de las intervenciones sobre los hábitos de vida, como la dieta y el ejercicio físico, en la prevención y el tratamiento de la DM y la ECV. No obstante, el apoyo individualizado a los pacientes para alcanzar y mantener los cambios en su estilo de vida utilizando objetivos terapéuticos y estrategias definidas sigue siendo un reto importante. El enfoque intensivo que se ha usado con éxito en los estudios clínicos para prevenir y tratar la DM y la ECV es difícil de llevar a cabo en la práctica. Una vez que se interrumpen las intervenciones intensivas, los cambios positivos en el estilo de vida y los factores de riesgo pueden acabarse, aunque se puede mantener los efectos mediante sesiones de refuerzo⁶⁵.

Se debe recomendar estrategias eficaces para dar apoyo a los pacientes con el fin de conseguir cambios positivos en sus hábitos de vida y mejorar el autocuidado. El tratamiento centrado en el paciente es un enfoque que facilita el control compartido y la toma de decisiones entre el paciente y el profesional sanitario que le atiende, se centra en la persona y en su experiencia de la enfermedad dentro de un contexto social, más que en una enfermedad o un órgano determinados y permite desarrollar una alianza entre ambos⁵³⁴. La atención centrada en el paciente fomenta un enfoque multifactorial, trabajando en el contexto de las prioridades y los objetivos del paciente, y permite que los cambios en su estilo de vida y los tratamientos se adapten e implementen respetando sus creencias culturales y su comportamiento. Los profesionales sanitarios deben tener en cuenta la edad, las posibles diferencias debidas a raza y sexo en la DM y la ECV, incluidas las diferencias en estilo de vida, prevalencia y presentación de la enfermedad, respuesta al tratamiento y curso clínico.

La comprensión de la perspectiva del paciente y sus prioridades permite a profesionales sanitarios y pacientes desarrollar de manera conjunta objetivos realistas y aceptables y programas para el cambio de conductas y el autocuidado. Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane de 11 estudios clínicos (n = 1.532) ha concluido que la educación basada en el grupo (al menos 6 participantes) y centrada en el paciente se asocia a una mejoría significativa y clínicamente relevante del control glucémico y mejor conocimiento de la DM, concentración de TG, PA, reducción de la medicación y autocuidado durante 12-14 meses. Los beneficios en 2-4 años, como la disminución de la retinopatía diabética, fueron más aparentes cuando las clases de grupo se impartían anualmente⁵³⁵. Las estrategias cognitivo-conductuales que incluyen la resolución de problemas, el establecimiento de objetivos, la auto-monitorización, el apoyo continuado y el refuerzo por *feedback* positivo en sesiones individuales o en grupo son eficaces para facilitar un cambio en el comportamiento, sobre todo cuando se usan múltiples estrategias⁵³⁶⁻⁵³⁸. Sin embargo, una revisión sistemática de estudios sobre el aumento de la actividad física ha descrito que el efecto positivo de estas estrategias es de corta duración (6 meses) y luego se reduce⁵³⁸; esto puede indicar simplemente la necesidad de hacer ulteriores sesiones de refuerzo, que deben iniciarse alrededor de los 6 meses. Estrategias similares de educación cognitiva centradas en el paciente, junto con una simplificación de las pautas terapéuticas y aumento de la comodidad, pueden ser eficaces para mejorar la adherencia al tratamiento⁵³⁹⁻⁵⁴¹. Es preciso investigar las combinaciones estratégicas más eficaces y la duración, la intensidad y la frecuencia de las sesiones.

Para los pacientes renuentes o que se resisten a cambiar su conducta, la entrevista motivacional es una orientación centrada en el paciente que tiene por objetivo trabajar mediante la ambivalencia el fomento de un programa dirigido por el propio paciente. Las entrevistas motivacionales son eficaces para ayudar a los pacientes a reducir el índice de masa corporal y la PA y aumentar la actividad física y el consumo de frutas y verduras⁵⁴². Se suele adaptar las técnicas de entrevistas motivacionales e incorporarlas a los programas de prevención⁵³⁷.

Las estrategias multifacéticas se aplican de modo más eficaz a través de equipos multidisciplinares. La *International Diabetes Federation*, la *Diabetes Roundtable* y la *Global Partnership for Effective Diabetes Management* son asociaciones defensoras de los equipos multidisciplinares para el manejo de la DM⁵⁴³, este tipo de equipos es esencial para el éxito de los programas de manejo de la ECV⁵⁴⁴. Los programas multidisciplinares conducidos por enfermeras, incluido el manejo de casos, se han demostrado eficaces en la reducción de múltiples FRCV y en la mejora de la adherencia de pacientes con ECV y DM en la atención primaria y secundaria^{536,537,545,546}.

La atención centrada en el paciente hace hincapié en las personas, sus experiencias, prioridades y objetivos a la hora de manejar varias condiciones y en la asociación que se establece entre el profesional sanitario y los pacientes. Cuando un equipo multidisciplinario con habilidades en estrategias cognitivo-conductuales emplea este enfoque, aumenta el éxito en el apoyo que se da a los pacientes para conseguir cambios en sus hábitos de vida y manejar sus problemas con autonomía. También es importante reconocer que las intervenciones aisladas o limitadas y las sesiones dirigidas a aplicar cambios conductuales no bastan para mantener los cambios en los hábitos de vida, por lo que es necesario dar apoyo continuo y sesiones de refuerzo para un cambio persistente.

12.2. Aspectos de conocimiento incompleto

- No se conoce qué efectos tienen las intervenciones centradas en el paciente respecto a resultados clínicos como las complicaciones microvasculares y macrovasculares.

12.3. Recomendaciones sobre la atención centrada en el paciente en la diabetes

Recomendaciones sobre la atención centrada en el paciente en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda atención centrada en el paciente para facilitar el control compartido y la toma de decisiones en el contexto de las prioridades y objetivos del paciente	I	C	–
Se recomiendan las estrategias cognitivo-conductuales para ayudar a los pacientes a cumplir con los cambios en estilo de vida y la práctica del autocuidado	I	B	536-538, 544
Se debe considerar las estrategias cognitivo-conductuales centradas en el paciente combinadas con la simplificación de los regímenes terapéuticos para mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico	Ila	B	539-541
Se debe considerar los equipos multidisciplinares y los programas dirigidos por enfermeras para dar apoyo a los cambios en el estilo de vida y el autocuidado del paciente	Ila	B	536-537, 544-545

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya el nivel de evidencia.

El texto CME «Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la *European Society for the Study of Diabetes*» está acreditado por el *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). El EBAC trabaja según los estándares de calidad del *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), que es una institución de la *European Union of Medical Specialists* (UEMS). En cumplimiento de las guías del EBAC/EACCME, todos los autores que han participado en este programa han declarado cualquier conflicto de intereses que pueda causar un sesgo en el artículo. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes al programa sean declarados a los participantes antes de las actividades del CME.

Las preguntas CME para este artículo están disponibles en: *European Heart Journal* (http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupcme_node;ehj) y *European Society of Cardiology* (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Bibliografía

- International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>
- WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Report no. 99. 2. http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf
- World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006 http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183–1197.
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160–3167.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1: S64–71.
- World Health Organization (WHO). Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. 2011 http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1: S62–69.
- Costa B, Barrio F, Cabre JJ, Pinol JL, CosFX, Sole C, Bolibar B, Castell C, Lindstrom J, Barengo N, Tuomilehto J. Shifting from glucose diagnostic criteria to the new HbA(1c) criteria would have a profound impact on prevalence of diabetes among a high-risk Spanish population. *Diabet Med*. 2011;28:1234–1237.
- Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Uusitupa M, Tuomilehto J, Lindstrom J. HbA(1c) in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabet Med*. 2011;28:36–42.
- Laakso M, Pyorala K. Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8: 114–117.
- Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. *Diabetes Care*. 1993;16:902–910.
- Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, Koskela P, Vidgren G, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E, Kohtamaki K, Stengard J, Rowley MJ. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet*. 1994;343:1383–1385.
- Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med*. 2006;23:857–866.
- Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:3–19.
- Mari A, Tura A, Natali A, Laville M, Laakso M, Gabriel R, Beck-Nielsen H, Ferrannini E. Impaired beta cell glucose sensitivity rather than inadequate compensation for insulin resistance is the dominant defect in glucose intolerance. *Diabetologia*. 2010;53:749–756.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373: 1773–1779.
- Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after gestational diabetes. *CMAJ*: Canadian Medical Association journal=Journal de l'Association Médicale Canadienne. 2008;179:229–234.
- Carstensen B, Lindstrom J, Sundvall J, Borch-Johnsen K, Tuomilehto J. Measurement of blood glucose: comparison between different types of specimens. *Ann Clin Biochem*. 2008;45(Pt 2):140–148.
- Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:61–69.
- Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, Jorgensen ME, Borch-Johnsen K, Mohan V, Shaw JE, Tabak AG, Vistisen D. Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care*. 2010;33:580–582.
- Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:145–150.
- Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Nathan DM. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care*. 2008;31:1991–1996.
- Saaristo TE, Barengo NC, Korpi-Hyovalti E, Oksa H, Puolijoki H, Saltevo JT, Vanhala M, Sundvall J, Saarikoski L, Peltonen M, Tuomilehto J. High prevalence of obesity, central obesity and abnormal glucose tolerance in the middle-aged Finnish population. *BMC Public Health*. 2008;8:423.
- Engelgau MM, Colagiuri S, Ramachandran A, Borch-Johnsen K, Narayan KM. Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6:874–882.
- Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbaek A, Sharp SJ, Simmons RK, van den Donk M, Wareham NJ, Lauritzen T. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2011;378:156–167.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343–1350.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.

29. Roumen C, Corpeleijn E, Feskens EJ, Mensink M, Saris WH, Blaak EE. Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. *Diabet Med*. 2008;25:597-605.
30. Penn L, White M, Oldroyd J, Walker M, Alberti KG, Mathers JC. Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. *BMC Public Health*. 2009;9:342.
31. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:299-308.
32. Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A(1c). *J Intern Med*. 2011.
33. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. *Human Reproduction*. 2013.
34. Zhou X, Pang Z, Gao W, Wang S, Zhang L, Ning F, Qiao Q. Performance of an A1C and fasting capillary blood glucose test for screening newly diagnosed diabetes and pre-diabetes defined by an oral glucose tolerance test in Qingdao, China. *Diabetes Care*. 2010;33:545-550.
35. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AM, van der AD, Moons KG, Navis G, Bakker SJ, Beulens JW. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ*. 2012;345:e5900.
36. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26:725-731.
37. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res*. 2009;41:86-97.
38. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*. 2007;93:72-77.
39. Hage C, Lundman P, Ryden L, Mellbin L. Fasting glucose, HbA1c, or oral glucose tolerance testing for the detection of glucose abnormalities in patients with acute coronary syndromes. *Eur J Prev Cardiol*. 2012.
40. de Mulder M, Oemrawsingh RM, Stam F, Boersma E, Umans VA. Comparison of diagnostic criteria to detect undiagnosed diabetes in hyperglycaemic patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2012;98:37-41.
41. Doerr R, Hoffmann U, Otter W, Heinemann L, Hunger-Battefeld W, Kulzer B, Klinge A, Lodwig V, Amann-Zalan I, Sturm D, Tschöpe D, Spitzer SG, Stumpf J, Lohmann T, Schnell O. Oral glucose tolerance test and HbA(1c) for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography: [corrected] the Silent Diabetes Study. *Diabetologia*. 2011;54:2923-2930.
42. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. *European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet*. 1999;354:617-621.
43. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*. 2003;26:688-696.
44. Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K, Onat A, Soderberg S, Qiao Q. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care*. 2010;33:2211-2216.
45. KhawKT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004;141:413-420.
46. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362:800-811.
47. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, dos Anjos Carneiro-Leao AM, Machado M, Einarson TR. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetologia*. 2011;54:1327-1334.
48. Qiao Q, Dekker JM, de Vegt F, Nijpels G, Nissinen A, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ, Tuomilehto J. Two prospective studies found that elevated 2-hr glucose predicted male mortality independent of fasting glucose and HbA1c. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:590-596.
49. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr., Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2002;25:1845-1850.
50. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA*. 1991;265:627-631.
51. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care*. 2004;27:2898-2904.
52. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1413-1418.
53. Orchard TJ. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28:323-333.
54. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332:73-78.
55. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, Sattar N. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia*. 2012;55:80-87.
56. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S, WildSH, Sattar N. Do men and women exhibit type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia*. 2011;54:3003-3006.
57. Mann JJ, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373-394.
58. Burr JF, Rowan CP, Jamnik VK, Riddell MC. The role of physical activity in type 2 diabetes prevention: physiological and practical perspectives. *Phys Sportsmed* 2010;38: 72-82.
59. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, Kissimova-Skarbek K, Liatis S, Cosson E, Szendroedi J, Sheppard KE, Charlesworth K, Felton AM, Hall M, Rissanen A, Tuomilehto J, Schwarz PE, Roden M, Paulweber M, Stadlmayr A, Kedenko L, Katsilambros N, Makrilakis K, Kamenov Z, Evans P, Gilis-Januszewska A, Lalic K, Jotic A, Djordjevic P, Dimitrijevic-Sreckovic V, Vuhner U, Kulzer B, Puhl S, Lee-Barkey YH, Alkerwi A, Abraham C, Hardeman W, Acosta T, Adler M, Barengo N, Barengo R, Boavida JM, Christov V, Clausen B, Cos X, Deceukelier S, Djordjevic P, Fischer M, Gabriel-Sanchez R, Goldfracht M, Gomez JL, Handke U, Hauner H, Herbst J, Hermanns N, Herberich L, Huber C, Huttunen J, Karadeniz S, Khalangot M, Kohler D, Kopp V, Kronsbein P, Kyne-Grzebalski D, Lalic N, Landgraf R, McIntosh C, Mesquita AC, Misina D, Muylle F, Neumann A, Paiva AC, Pajunen P, Peltonen M, Perrenoud L, Pfeiffer A, Polonen A, Raposo F, Reinehr T, Robinson C, Rothe U, Saaristo T, Scholl J, Spiers S, Stemper T, Stratmann B, Szybinski Z, Tankova T, Telle-Hjellset V, Terry G, Tolks D, Toti F, Undeutsch A, Valadas C, Velickiene D, Vermunt P, Weiss R, Wens J, Yilmaz T. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42 Suppl 1:S3-36.
60. Lindstrom J, Neumann A, Sheppard KE, Gilis-Januszewska A, Greaves CJ, Handke U, Pajunen P, Puhl S, Polonen A, Rissanen A, Roden M, Stemper T, Telle-Hjellset V, Tuomilehto J, Velickiene D, Schwarz PE, Acosta T, Adler M, Alkerwi A, Barengo N, Barengo R, Boavida JM, Charlesworth K, Christov V, Clausen B, Cos X, Cosson E, Deceukelier S, Dimitrijevic-Sreckovic V, Djordjevic P, Evans P, Felton AM, Fischer M, Gabriel-Sanchez R, Goldfracht M, Gomez JL, Hall M, Hauner H, Herbst J, Hermanns N, Herberich L, Huber C, Huhner U, Huttunen J, Jotic A, Kamenov Z, Karadeniz S, Katsilambros N, Khalangot M, Kissimova-Skarbek K, Kohler D, Kopp V, Kronsbein P, Kulzer B, Kyne-Grzebalski D, Lalic K, Lalic N, Landgraf R, Lee-Barkey YH, Liatis S, Makrilakis K, McIntosh C, McKee M, Mesquita AC, Misina D, Muylle F, Paiva AC, Paulweber B, Peltonen M, Perrenoud L, Pfeiffer A, Raposo F, Reinehr T, Robinson C, Rothe U, Saaristo T, Scholl J, Spiers S, Stratmann B, Szendroedi J, Szybinski Z, Tankova T, Terry G, Tolks D, Toti F, Undeutsch A, Valadas C, Valensi P, Vermunt P, Weiss R, Wens J, Yilmaz T. Take action to prevent diabetes: the IMAGE toolkit for the prevention of type 2 diabetes in Europe. *Horm Metab Res* 2010;42 Suppl 1:S37-55.
61. Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia*. 1998;41:1010-1016.
62. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1783-1789.
63. Gong Q, Gregg EW, Wang J, An Y, Zhang P, Yang W, Li H, Jiang Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Li G, Bennett PH. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia*. 2011;54:300-307.
64. Uusitupa M, Peltonen M, Lindstrom J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Valle TT, Eriksson JG, Tuomilehto J. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study: secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One* 2009;4:e5656.
65. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677-1686.
66. Saito T, Watanabe M, Nishida J, Izumi T, Omura M, Takagi T, Fukunaga R, Bandai Y, Tajima N, Nakamura Y, Ito M. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2011;171:1352-1360.
67. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world: a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007;356:213-215.
68. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414(6865):799-806.
69. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113:1888-1904.
70. Zeng C, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1996;98: 894-898.
71. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Luscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126:753-767.

72. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318–1327.
73. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 1997;96:25–28.
74. Paneni F, Mocharla P, Akhmedov A, Costantino S, Osto E, Volpe M, Luscher TF, Cosentino F. Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66(Shc) suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes. *Circulation Research*. 2012;111:278–289.
75. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, van der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V, Kouroedov A, Delli Gatti C, Joch H, Volpe M, Luscher TF. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation*. 2003;107:1017–1023.
76. Camici GG, Schiavoni M, Francia P, Bachschmid M, Martin-Padura I, Hersberger M, Tanner FC, Pellicci P, Volpe M, Anversa P, Luscher TF, Cosentino F. Genetic deletion of p66(Shc) adaptor protein prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:5217–5222.
77. Cosentino F, Francia P, Camici GG, Pellicci PG, Luscher TF, Volpe M. Final common molecular pathways of aging and cardiovascular disease: role of the p66Shc prot. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(4):622–628.
78. Ceriello A, Ilnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:410–415.
79. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance and roles of inflammation: mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1771–1776.
80. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol*. 2008;102:5L–9L.
81. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, Mueller M, Horvath T, Doerries C, Heinemann M, Flemmer S, Markowski A, Manes C, Bahr MJ, Haller H, von Eckardstein A, Drexler H, Landmesser U. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation*. 2010;121:110–122.
82. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007;262:157–172.
83. Ferreira JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011;123:798–813.
84. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care*. 2003;26:2791–2795.
85. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 2006;98:596–605.
86. Clark RJ, McDonough PM, Swanson E, Trost SU, Suzuki M, Fukuda M, Dillmann WH. Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation. *J Biol Chem* 2003;278:44230–44237.
87. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–1645.
88. Jaraia YP, Grant MB. The promise of cell-based therapies for diabetic complications: challenges and solutions. *Circ Res* 2010;106:854–869.
89. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–1701.
90. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293–298.
91. D’Agostino RB Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180–187.
92. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MP, Croft P, Neary RH. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. *BMJ*. 2000;320:676–677.
93. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR. Framingham, SCORE and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1292–1293.
94. Jimeno Mollet J, Molist Brunet N, Franch Nadal J, Serrano Borrás V, Serrano Barragan L, Gracia Gimenez R. [Variability in the calculation of coronary risk in type-2 diabetes mellitus]. *Aten Primaria*. 2005;35:30–36.
95. Pencina MJ, D’Agostino RB Sr., Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study. *Circulation*. 2009;119:3078–3084.
96. Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia*. 2004;47:2118–2128.
97. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310–315.
98. Stephens JW, Ambler G, Vallance P, Betteridge DJ, Humphries SE, Hurel SJ. Cardiovascular risk and diabetes. Are the methods of risk prediction satisfactory? *Eur J Cardiol Prev Rehabil*. 2004;11:521–528.
99. Marrugat J, Solanas P, D’Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, Ramos R, Sala J, Masia R, Rohlfis I, Elosua R, Kannel WB. (Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function). *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253–261.
100. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care*. 1999;22:1667–1671.
101. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671–679.
102. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Mehta RL, Byrne CD. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabet Med*. 2005;22:554–562.
103. Protopsaltis ID, Konstantinopoulos PA, Kamaratos AV, Melidonis AI. Comparative study of prognostic value for coronary disease risk between the U.K. prospective diabetes study and Framingham models. *Diabetes Care*. 2004;27:277–278.
104. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Nilsson PM, Gudbjornsdottir S. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a risk equation from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care*. 2008;31:2038–2043.
105. D’Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke* 1994;25:40–43.
106. Costa B, Cabre JJ, Martin F, Pinol JL, Basora J, Blade J. [The Framingham function overestimates stroke risk for diabetes and metabolic syndrome among Spanish population]. *Aten Primaria*. 2005;35:392–398.
107. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, Holman RR. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke*. 2002;33:1776–1781.
108. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, Chalmers J, Colagiuri S, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Neal B, Woodward M. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiol Prev Rehabil*. 2011;18:393–398.
109. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, Griffin SJ, Wareham NJ. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2009;52:2001–2014.
110. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, Boerwinkle E, Mosley TH Jr., Sorlie P, Diao G, Sharrett AR. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1368–1373.
111. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, Thorpe SR, Baynes JW, Gans RO, Smit AJ. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia*. 2004;47:1324–1330.
112. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, Links TP, Sluiter WJ, Gans RO, Bilo HJ, Smit AJ. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2009;52:789–797.
113. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421–426.
114. Gaede P, Hildebrandt P, Hess G, Parving HH, Pedersen O. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia*. 2005;48:156–163.
115. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006;27:713–721.
116. Hanssen NM, Huijberts MS, Schalkwijk CG, Nijpels G, Dekker JM, Stehouwer CD. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2012;35:1731–1735.
117. Bernard S, Serusclat A, Targe F, Charriere S, Roth O, Beaune J, Berthezene F, Moulin P. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2005;28:1158–1162.
118. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106:2085–2090.
119. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33:1578–1584.
120. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:178–188.
121. Cosson E, Nguyen MT, Chanu B, Banu I, Chiheb S, Balta C, Takbou K, Valensi P. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34:2101–2107.

122. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301: 1547–1555.
123. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Valenti C, Pelissero G, Solerte SB, Salvucci F, Gallotti P, Pujia A, Garzaniti A, Giustina A. Screening for asymptomatic coronary artery disease can reduce cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetic patients. *Intern Emerg Med* 2012;7:257–266.
124. Marwick TH, Hordern RD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, Philippides G, Rocchini A. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:3244–3262.
125. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesanieni YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
126. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55:1577–1596.
127. NICE Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87; National Institute for Health and Clinical Excellence 2009.
128. Nield L, Moore HJ, Hooper L, Cruickshank JK, Vyas A, Whittaker V, Summerbell CD. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD004097.
129. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S61–78.
130. Executive summary: Standards of medical care in diabetes: 2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S4–10.
131. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, Curtis JM, Espeland MA, Foreyt JP, Graves K, Haffner SM, Harrison B, Hill JO, Horton ES, Jakicic J, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn S, Kelley DE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montgomery B, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Redmon JB, Reeves RS, Ryan DH, Safford M, Van Dorsten B, Wadden TA, Wagenknecht L, Wesche-Thobaben J, Wing RR, Yanovski SZ. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30:1374–1383.
132. Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*. 2010;170:1566–1575.
133. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjostrom CD, Sullivan M, Wedel H. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683–2693.
134. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N, Leboff MS, Rood JC, de Jonge L, Greenway FL, Loria CM, Obarzanek E, Williamson DA. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009;360:859–873.
135. Hamer M, Chida Y. Intake of fruit, vegetables and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25:2361–2369.
136. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Farnham D, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. February 25, 2013.
137. Nothlings U, Ford ES, Kroger J, Boeing H. Lifestyle factors and mortality among adults with diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam study*. *Journal of Diabetes*. 2010;2:112–117.
138. Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:2618–2626.
139. Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*. 2001; 153:353–362.
140. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 2010;33:2692–6F.
141. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, Tjonneland A, Overvad K, Ostergaard JN, Amiano P, Ardanaz E, Bendinelli B, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Mattiello A, Spijkerman AM, Munninkhof EM, May AM, Franks PW, Nilsson PM, Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Castano JM, Gallo V, Boeing H, Nothlings U. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;1–11.
142. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Bjornstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen O, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidebuchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksass A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:1005–1033.
143. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;29:2518–2527.
144. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:1790–1799.
145. Kirk AF, Barnett J, Mutrie N. Physical activity consultation for people with Type 2 diabetes: evidence and guidelines. *Diabet Med*. 2007;24:809–816.
146. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405–412.
147. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings A, Jaffey J. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147:357–369.
148. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298: 2654–2664.
149. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003;362:847–852.
150. Brunnhuber K, Cummings K, Feit S, Sherman S, Woodcock J. Putting evidence into practice: Smoking cessation. *BMJ*. Group 2007.
151. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329: 977–986.
152. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352: 837–853.
153. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854–865.
154. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643–2653.
155. 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;359:1577–1589.
156. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358: 580–591.
157. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007;30:2399–2400.
158. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63:225–232.
159. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–2559.
160. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572.
161. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–139.
162. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011;343:d6898.
163. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996;45:1289–1298.

164. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-240.
165. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-2222.
166. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909.
167. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr., Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr., Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364:818-828.
168. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-328.
169. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-2298.
170. Farmer AJ, Wade AN, French DP, Simon J, Yudkin P, Gray A, Craven A, Goyder L, Holman RR, Mant D, Kinmonth AL, Neil HA. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2009;13:iii-iv, ix-xi, 1-50.
171. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, Anfossi G, Trovati M. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011;34:2237-2243.
172. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-494.
173. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozиков V, Gitt AK, Jermendy G, Campagne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care*. 2009;32:381-386.
174. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, Battistoni C, Su EW, Kerr L, Jones CA, Milicevic Z, Jacober SJ. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes Care*. 2011;34:1511-1513.
175. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmssen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norokus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrhaj J, Smith U, Taton J. 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;366:1279-1289.
176. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD002967.
177. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health: is metformin a case in point? *Diabetologia*. 2005;48:2454-2459.
178. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-2471.
179. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:221-228.
180. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jensen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362:1463-1476.
181. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes Metab*. 2010;36 Suppl 3:S64-74.
182. Frier BM, Scherthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S132-7.
183. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:493-503.
184. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab*. 2011;12:57-69.
185. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2006;55:3556-3565.
186. Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Abrahamian H, Chan NN, Mangili R, Reboldi GP, Fuller JH. Trends in hypertension management in Type 1 diabetes across Europe, 1989/1990-1997/1999. *Diabetologia*. 2002;45:1362-1371.
187. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, Eliasson BR, Eeg-Olofsson K, Gudbj Rnsdottir S. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press*. 2011;20:348-354.
188. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens*. 2009;27:441-451.
189. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens*. Suppl 2003;21:S25-30.
190. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-234.
191. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703-713.
192. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr., Grimm RH Jr., Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-1585.
193. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-840.
194. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1565-1576.
195. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. 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;351:1755-1762.
196. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412-419.
197. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799-2810.
198. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21:597-603.
199. 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;338:645-652.
200. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*. 2001;24:2091-2096.
201. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens*. 2000;18:1671-1675.
202. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlöf B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356:359-365.
203. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension*. 2003;41:431-436.
204. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, Leenen FH, Louis GT, Margolis KL, Mathis DE, Moloo J, Nwachuku C, Panebianco D, Parish DC, Pressel S, Simmons DL, Thadani U. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2005;165:1401-1409.
205. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-1010.

206. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*. 2008;26: 2103-2111.
207. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlof B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:77-85.
208. Ruggerenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351:1941-1951.
209. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaides M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204-2213.
210. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-1559.
211. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Exploring the optimal combination therapy in hypertensive patients with diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7:1349-1361.
212. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165:1410-1419.
213. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Ryden L. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:216-223.
214. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-2158.
215. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 10.1093/eurheartj/ehs151. *Eur Heart J* 2013.
216. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1225-1236.
217. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51:679-689.
218. Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J, Soderlund S, Kahri J, Lundbom N, Lundbom J, Hakkarainen A, Olofsson SO, Orho-Melander M, Boren J. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2144-2150.
219. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, Dennis AL, Cheeseman J, Humphreys SM, Ruge T, Gilbert M, Fielding BA, Frayn KN, Karpe F. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes*. 2011;60:47-55.
220. Kotseva K, Stagmo M, De Bacquer D, De Backer G, Wood D. Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: findings from the EUROASPIRE II survey. *Atherosclerosis*. 2008;197:710-717.
221. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyoralá K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121-137.
222. Eriksson M, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM, Gudbjornsdottir S, Cederholm J, Eliasson B. Blood lipids in 75,048 type 2 diabetic patients: a population-based survey from the Swedish National diabetes register. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:97-105.
223. Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, Jonasson JM, Eeg-Olofsson K, Sundell KA, Gudbjornsdottir S. Clinical use and effectiveness of lipid lowering therapies in diabetes mellitus: an observational study from the Swedish National Diabetes Register. *PLoS One*. 2011;6:e18744.
224. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-1361.
225. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2292-2333.
226. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-1310.
227. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681.
228. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32:493-498.
229. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Burington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362: 1563-1574.
230. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2010;53:1846-1855.
231. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993-2000.
232. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011;32:1409-1415.
233. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278.
234. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-125.
235. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:438-445.
236. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolksi K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:255-262.
237. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, Guyton JR, Lin J, Shah A, Johnson-Levonos AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/ statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:615-628.
238. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophacharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wieck A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-2192.
239. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. 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;364:685-696.
240. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-2016.
241. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*. 2005;28:1151-1157.
242. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007;370:1781-1790.
243. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217 Suppl 1:S1-44.
244. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchionni R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-742.
245. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-2564.
246. Cannon CP. Balancing the benefits of statins versus a new risk-diabetes. *Lancet*. 2010;375:700-701.
247. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-590.

248. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. 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;366:1849–1861.
249. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarencu P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:267–272.
250. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875–1884.
251. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109–2122.
252. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundt H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089–2099.
253. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther*. 2010; 126:314–345.
254. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kylintireas I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1787–1794.
255. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–2267.
256. HPS2-THRIVE. www.thrivestudy.org (21 August 2013).
257. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, LaRosa JC, DeMicco DA, Colhoun HM, Goldenberg I, Murphy MJ, MacDonald TM, Pedersen TR, Keech AC, Ridker PM, Kjekshus J, Sattar N, McMurray JJ. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308: 804–811.
258. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5: 319–335.
259. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007; 357:2482–2494.
260. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1282–1291.
261. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, Averna M, Miccoli R, Di Fulvio P, Ganci A, Pulizzi N, Lattanzio S, Ciabattini G, Consoli A, Lauro R, Patrono C, Davi G. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost*. 2010;8:828–837.
262. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1990;322:1769–1774.
263. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373–2383.
264. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS, Williams CD, WilsonPW, Kirkman MS. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121:2694–2701.
265. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, Giubilato S, Leo A, Di Renzo L, Trifiro E, Mattiello T, Pitocco D, Liuzzo G, Ghirlanda G, Crea F. COX-1 sensitivity and thromboxane A2 production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. *Eur Heart J*. 2009;30:1279–1286.
266. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, Bailon O, Singla A, Gurbel PA. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes*. 2007;56:3014–3019.
267. Evangelista V, de Berardis G, Totani L, Avanzini F, Giorda CB, Brero L, Levantesi G, Marelli G, Pupillo M, Iacuitti G, Pozzoli G, di Summa P, Nada E, de Simone G, Dell'Elba G, Amore C, Manarini S, Pecce R, Maione A, Tognoni G, Nicolucci A. Persistent platelet activation in patients with type 2 diabetes treated with low doses of aspirin. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2197–2203.
268. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, Lattanzio S, Mattosio D, Zaccardi F, Liani R, Vazzana N, Del Ponte A, Ferrante E, Martini F, Cardillo C, Morosetti R, Mirabella M, Ghirlanda G, Davi G, Patrono C. The Recovery of Platelet Cyclooxygenase Activity Explains Interindividual Variability in Responsiveness to Low-Dose Aspirin in Patients With and Without Diabetes. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1220–1230.
269. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, Bal dit Sollier C, Voicu S, Manzo Silberman S, Logeart D, Drouet L, Henry P. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2012;164:600–606 e1.
270. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I—Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308:81–106.
271. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, Kawamori R. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3671–3689.
272. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, MacFarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
273. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2134–2141.
274. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Rocagliani MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373:1849–1860.
275. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med*. 2006;4:22.
276. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van deWerf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011;32: 2922–2932.
277. Randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329–1339.
278. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, Fox KA, Montalescot G, Weber MA, Haffner SM, Dimas AP, Steg PG, Topol EJ. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol*. 2009;103:1359–1363.
279. Wiwutt SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.
280. Wiwutt SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118:1626–1636.
281. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057.
282. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31:3006–3016.
283. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horowitz J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyła D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122:1056–1067.
284. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.
285. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:625–628.
286. NgAC, DelgadoV, Djaberi R, Schuijff JD, Boegers MJ, Auger D, Bertini M, de Roos A, van der Meer RW, Lamb HJ, Bax JJ. Multimodality imaging in diabetic heart disease. *Curr Probl Cardiol*. 2011;36:9–47.
287. van Dieren S, Peelen LM, Nothlings U, van der Schouw YT, Rutten GE, Spijkerman AM, van der AD, Sluik D, Boeing H, Moons KG, Beulens JW. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54:264–270.
288. Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, Rutten GE. Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1-year data from the ADDITION Netherlands study. *Br J Gen Pract* 2009;59:43–48.
289. Simmons RK, Sharp SJ, Sandbaek A, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Lauritzen T, Rutten GE, van den Donk M, Wareham NJ, Griffin SJ. Does early intensive multifactorial treatment reduce total cardiovascular burden in individuals with screen-detected diabetes? Findings from the ADDITION-Europe cluster-randomized trial. *Diabet Med*. 2012;29:e409–e416.
290. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999;353:617–622.

291. 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;348:383-393.
292. Gaede P, Valentini WJ, Palmer AJ, Tucker DM, Lammert M, Parving HH, Pedersen O. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. *Diabetes Care.* 2008;31:1510-1515.
293. Abbasi F, Chen YD, Farin HM, Lamendola C, Reaven GM. Comparison of three treatment approaches to decreasing cardiovascular disease risk in nondiabetic insulin-resistant dyslipidemic subjects. *Am J Cardiol.* 2008;102:64-69.
294. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:2140-2144.
295. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J.* 2004;25:1880-1890.
296. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, Simoons ML. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J.* 2006;27:2969-2974.
297. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2004;25:1990-1997.
298. Meisinger C, Heier M, von Scheidt W, Kirchberger I, Hormann A, Kuch B. Gender-specific short and long-term mortality in diabetic versus nondiabetic patients with incident acute myocardial infarction in the reperfusion era (the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol.* 2010;106:1680-1684.
299. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1327-1334.
300. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Ryden L, Malmberg K. Diabetes, insulin resistance and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2770-2776.
301. Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation.* 2008;117:2172-2177.
302. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N, Gore JM. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 2004;164:1457-1463.
303. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:585-591.
304. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007;28:1598-1660.
305. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, DeBacker G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27:1341-1381.
306. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevinos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen S, Kristensen SD, Lancellotti M, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054.
307. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq C, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569-2619.
308. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirtle C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. The Task Force on Myocardial Revascularisation of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31:2501-2555.
309. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J.* 1989;10:423-428.
310. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J Jr. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1990;11:43-50.
311. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:615-629.
312. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-153.
313. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J.* 2005;26:1369-1378.
314. Anselmino M, Ohrvik J, Ryden L. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J.* 2010;31:3040-3045.
315. Borer JS, Tardif JC. Efficacy of ivabradine, a selective I(f) inhibitor, in patients with chronic stable angina pectoris and diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2010;105:29-35.
316. 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.
317. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:2176-2190.
318. Valentine N, Van de Laar FA, van Driel ML. Adenosine-diphosphate (ADP) receptor antagonists for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD005449.
319. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000;355:773-778.
320. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Masoudi FA, Marso SP, Sertus JA. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation.* 2008;117:1018-1027.
321. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care.* 1999;22:1827-1831.
322. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP, Cannon CP, Braunwald E, Gibson CM. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:178-180.
323. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J.* 2005;26:1255-1261.
324. Kloner RA, Nestor RW. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: continuing controversy over cardioprotection. *Circulation.* 2008;117:2523-2533.
325. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, Massaro JM, Griffith JL, D'Agostino RB, Ruthazer R, Atkins JM, Sayah AJ, Levy MK, Richards ME, Aufderheide TP, Braude DA, Pirrallo RG, Doyle DD, Frascone RJ, Kosiak DJ, Leaming JM, Van Gelder CM, Walter GP, Wayne MA, Woolard RH, Opie LH, Rackley CE, Apstein CS, Udelsion JE. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:1925-1933.
326. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:57-65.
327. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005;26:650-661.
328. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2006;29:765-770.
329. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ.* 1997;314:1512-1515.
330. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res.* 1997;34:248-253.
331. Zhao YT, Weng CL, Chen ML, Li KB, Ge YG, Lin XM, Zhao WS, Chen J, Zhang L, Yin JX, Yang XC. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2010;96:1622-1626.
332. Fisher M. Impact of hypoglycaemia on coronary artery disease and hypertension. *Diabetes Nutr Metab.* 2002;15:456-459.
333. Heller SR. Cardiac arrhythmias in hypoglycaemia. *Diabetes Nutr Metab.* 2002;15:461-465.
334. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, Sertus JA. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA.* 2009;301:1556-1564.

335. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenström A, Wedel H, Ryden L. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart*. 2009;95: 721–727.
336. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, Lesperance J, Schwartz L, Stadius M. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:766–774.
337. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1190–1197.
338. Rana JS, Venkitchalam L, Selzer F, Mulukutla SR, Marroquin OC, Laskey WK, Holper EM, Srinivas VS, Kip KE, Kelsey SF, Nesto RW. Evolution of percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a report from the National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored PTCA (1985–1986) and Dynamic (1997–2006) Registries. *Diabetes Care*. 2010;33:1976–1982.
339. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503–2515.
340. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet*. 2006;368:998–1004.
341. Damman P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, de Winter RJ. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial: a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:858–864.
342. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879–1887.
343. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, Simes RJ, Granger CB, Zijlstra F. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med*. 2007;167:1353–1359.
344. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:2395–2407.
345. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:432–440.
346. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961–972.
347. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, Glauber M, Kellett MA, Kramer RS, Leadley K, Dawkins KD, Serruys PW. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1067–1075.
348. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013.
349. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Ramanathan KB, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Murphy E, Ward H, Miller L, Kiesz S, Barbieri C, Lewis D. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1555–1566.
350. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;358:331–341.
351. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Ritzenthaler LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, Mayer JE, Shewan CM, Garratt KN, Moussa ID, Dangas GD, Edwards FH. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*. 2012;366:1467–1476.
352. Kim WJ, Park DW, Yun SC, Lee JY, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ. Impact of diabetes mellitus on the treatment effect of percutaneous or surgical revascularization for patients with unprotected left main coronary artery disease: a subgroup analysis of the MAIN-COMPARE study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:956–963.
353. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, Saleh N, Venetznas D, James S. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2012;33:606–613.
354. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:1393–1402.
355. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375–2384.
356. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, Wang K, Vilain K, Li H, Appelwick J, Muratov V, Sleeper LA, Boineau R, Abdallah M, Cohen DJ. Cost-Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention with Drug Eluting Stents versus Bypass Surgery for Patients with Diabetes and Multivessel Coronary Artery Disease: Results from the FREEDOM Trial. *Circulation*. 2012.
357. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, Goicolea J, Banuelos C, Escaned J, Moreno R, Fernandez C, Fernandez-Aviles F, Macaya C. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112:2175–2183.
358. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schlij MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Juni P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1331.
359. Mulukutla SR, Vlachos HA, Marroquin OC, Selzer F, Holper EM, Abbott JD, Laskey WK, Williams DO, Smith C, Anderson WD, Lee JS, Srinivas V, Kelsey SF, Kip KE. Impact of drug-eluting stents among insulin-treated diabetic patients: a report from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:139–147.
360. Kereiakes DJ, Cutlip DE, Applegate RJ, Wang J, Yaqub M, Sood P, Su X, Su G, Farhat N, Rizvi A, Simonton CA, Sudhir K, Stone GW. Outcomes in diabetic and nondiabetic patients treated with everolimus- or paclitaxel-eluting stents: results from the SPIRIT IV clinical trial (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System). *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:2084–2089.
361. Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Kalsoft A, Kelbaek H, Abildgaard U, Villadsen A, Aaroe J, Thyssen P, Krusell LR, Christiansen EH, Botker HE, Kristensen SD, Ravkilde J, Madsen M, Sorensen HT, Rasmussen K, Thuesen L, Lassen JF. Outcome of sirolimus-eluting versus zotarolimus-eluting coronary stent implantation in patients with and without diabetes mellitus (a SORT OUT III Substudy). *Am J Cardiol*. 2011;108:1232–1237.
362. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 2006;367:569–578.
363. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Bietri A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2205–2217.
364. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1531–1538.
365. Puskas JD, Sadiq A, Vassiliades TA, Kilgo PD, Lattouf OM. Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with significantly improved long-term survival, even among diabetic patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:710–715.
366. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM, Erwin PJ, Locker C, Altarabsheh SE, Boilson BA, Park SJ, Joyce LD. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:862–869.
367. Locker C, Mohr R, Lev-Ran O, Uretzky G, Frimerman A, Shaham Y, Shapira I. Comparison of bilateral thoracic artery grafting with percutaneous coronary interventions in diabetic patients. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:471–475.
368. Ascione R, Rogers CA, Rajakaruna C, Angelini GD. Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*. 2008;118:113–123.
369. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J*. 2008;29:166–176.
370. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, Berland J, Gueret P, Wyart P, Deturck R, Tabone X, Machecourt J, Leclercq F, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Cambou JP, Ferrieres J, Simon T. Impact of type of preadmission

- sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4993–5002.
371. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y, Kataoka T, Taguchi H, Toda I, Tamita K, Yamamoto A, Sakanoue Y, Ito A, Yanagi S, Shimeno K, Waseda K, Yamasaki M, Fitzgerald PJ, Ikeno F, Honda Y, Yoshiyama M, Yoshiyama J. A prospective, multicenter, randomized trial to assess efficacy of pioglitazone on in-stent neointimal suppression in type 2 diabetes: POPPS (Prevention of In-Stent Neointimal Proliferation by Pioglitazone Study). *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:524–531.
 372. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg CJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:543–551.
 373. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation.* 2009;120:2529–2540.
 374. Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, Morice MC, Taeymans Y, Van Nooten G, Possati G, Crea F, Hood KL, Leadley K, Dawkins KD, Kappetein AP. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:2140–2146.
 375. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2010;105:373–377.
 376. Seferovic Mitrovic JP, Seferovic PM, Vujisic Tesic B, Petrovic M, Ristic AD, Lalic K, Jotic A, Tesic M, Giga V, Milic N, Singh S, Lalic NM. Predictors of diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol.* 2012;156: 219–221.
 377. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Ryden L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care.* 2005; 28:612–616.
 378. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:699–703.
 379. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53:45–51.
 380. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 2001;161:996–1002.
 381. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55:2154–2162.
 382. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 Diabetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care.* 2003;26:855–860.
 383. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, Aguilar D, Krum H, McMurray JJ. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29:1224–1240.
 384. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, Varricchio M, Rengo F. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab.* 1997;23:213–218.
 385. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Gudnason V, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G, Hardarson T, Ryden L. Increasing glucose levels and BMI predict future heart failure experience from the Reykjavik Study. *European journal of heart failure* 2007;9(10):1051–7.
 386. Jarnert C, Melcher A, Caidahl K, Persson H, Ryden L, Eriksson MJ. Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantification of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:1080–1087.
 387. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37: 1943–1949.
 388. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:165–193.
 389. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiger A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33:1787–1847.
 390. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD, Martin W, McGrew F, Bristow MR. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:914–922.
 391. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, Kjekshus J, Spinar J, Vitovec J, Stanbrook H, Wikstrand J. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J.* 2005;149:159–167.
 392. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 2003;107: 1291–1296.
 393. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Hildebrandt P, Kober L, Torp-Pedersen C. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:771–777.
 394. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, Granger CB, Hradec J, Kuch J, McKelvie RS, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Held P, Solomon SD, Yusuf S, Swedberg K. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM-low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation.* 2004;110:2618–2626.
 395. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, Poole-Wilson PA. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J.* 2000;21:1967–1978.
 396. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1529–1538.
 397. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.* *Lancet.* 2002;360:752–760.
 398. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893–1906.
 399. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362: 772–776.
 400. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010;362:1477–1490.
 401. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J.* 2003;146:848–853.
 402. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9–13.
 403. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651–1658.
 404. Wlodarczyk JH, Keogh A, Smith K, McCosker C. CHART: congestive cardiac failure in hospitals, an Australian review of treatment. *Heart Lung Circ.* 2003;12:94–102.
 405. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA.* 2000;283:1295–1302.
 406. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:7–13.
 407. MacDonald MR, Petrie MC, Fisher M, McMurray JJ. Pharmacologic management of patients with both heart failure and diabetes. *Curr Heart Fail Rep.* 2009;6:126–132.
 408. Gugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, De Angelis L, D'Onofrio F. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;126:955–959.
 409. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA.* 1997; 278:40–43.
 410. Kostis JB, Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2005;18:731–737.
 411. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart

- failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341:709-717.
412. Fernandez HM, Leipzig RM. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2000;342:132.
413. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.
414. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875-885.
415. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1143-1153.
416. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-237.
417. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacci P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates: 2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1024-1042.
418. Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, Conte JV. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thor Surg.* 2012;93:699-704.
419. Gitt AK, Halle M, Hanefeld M, Kellner M, Marx N, Meier JJ, Schumm-Draeger PM, Bramlage P, Tschope D. Should antidiabetic treatment of type 2 diabetes in patients with heart failure differ from that in patients without? *Eur J Heart Fail.* 2012;14: 1389-1400.
420. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ.* 2007;335:497.
421. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circulation.* 2011;124:53-58.
422. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation.* 2005;111:583-590.
423. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJ, Petrie JR, McAlister FA. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care.* 2010;33:1213-1218.
424. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care.* 2005;28:2345-2351.
425. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368: 1096-1105.
426. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med.* 2007;357:28-38.
427. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2006;12:694-699.
428. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose?: Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) Study. 2012. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1938-1945.
429. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang V, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285:2370-2375.
430. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96:2455-2461.
431. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedovsky JL, Sebaou A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation.* 1999;99: 3028-3035.
432. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med.* 1995;98:476-484.
433. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271:840-844.
434. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr., Newton-Cheh C, Yamamoto JF, Magnani JW, Tadros TM, Kannel WB, Wang TJ, Ellinor PT, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet.* 2009;373:739-745.
435. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care.* 2009;32: 1851-1856.
436. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrop S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J.* 2009;30: 1128-1135.
437. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost.* 2008;99:295-304.
438. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69:546-554.
439. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31: 2369-2429.
440. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012;14:1385-1413.
441. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131: 492-501.
442. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1903-1912.
443. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360(20):2066-78.
444. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.
445. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-817.
446. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gargal M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365: 981-992.
447. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891.
448. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. Anovel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093-1100.
449. Huijkuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med.* 2001;345:1473-1482.
450. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluzka M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2001;22:1374-1450.
451. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J.* 1998;136:205-212.
452. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, Stampfer MJ, Manson JE. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation.* 2003;107:2096-2101.
453. Balkau B, Jouven X, Ducimetiere P, Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet.* 1999;354:1968-1969.
454. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance and diabetes in Japanese American men. *Circulation.* 1995;91:2591-2595.
455. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2005;26: 2142-2147.
456. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, Prineas RJ, Rea TD, Sotoodehnia N, Chakravarti A, Folsom AR, Siscovick DS, Rosamond WD. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol.* 2010;47(Suppl 1):161-168.
457. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction

- heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29:1377-1385.
458. Junntila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, Makikallio TH, Bauer A, Ulm K, Kiviniemi A, Tulppo M, Perkiomaki JS, Schmidt G, Huikuri HV. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm*. 2010;7:1396-1403.
459. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/ AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e385-e484.
460. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;79:495-502.
461. Forsen A, Kangro M, Sterner G, Norrgren K, Thorsson O, Wollmer P, Sundkvist G. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in Type 1 diabetic patients: association with nephropathy. *Diabet Med*. 2004;21:852-858.
462. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:175-181.
463. Rozanski GJ, Xu Z. A metabolic mechanism for cardiac K⁺ channel remodeling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:132-137.
464. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *The Quarterly Journal of Medicine*. 1980;49:95-108.
465. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Bertelsmann FW, Kostense PJ, Stehouwer CD, Heine RJ, Nijpels G, Heethaar RM, Bouter LM. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 2000;43:561-570.
466. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia*. 1991;34:182-185.
467. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009;52:42-45.
468. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2000;86:309-312.
469. Valensi P, Extramiana F, Lange C, Cailleau M, Haggui A, Maisson Blanche P, Tichet J, Balkau B. Influence of blood glucose on heart rate and cardiac autonomic function. The DESIR study. *Diabet Med*. 2011;28:440-449.
470. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G. Diabetes, glucose, insulin and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 2005;28:668-674.
471. Barthel P, Bauer A, Müller A, Junk N, Huster KM, Ulm K, Malik M, Schmidt G. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2011;34:1833-1837.
472. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:1895-1901.
473. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, Kottke TE, Callahan MJ, O'Brien PC, Low PA, Dyck PJ. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:240-245.
474. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doring A, Meisinger C. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care*. 2008;31:556-561.
475. Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbaut V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu B, Reiner Z, Sechtem A, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Agewall S, Blinc A, Bulvas M, Cosentino F, De Backer T, Gottsater A, Gulba D, Guzik TJ, Jonsson B, Kesmarky G, Kitsioui A, Kuczmik W, Larsen ML, Madaric J, Mas JL, McMurray JJ, Micari A, Mosseri M, Müller C, Naylor R, Norrving B, Oto O, Pasierski T, Plouin PF, Ribichini F, Ricco JB, Ruilope L, Schmid JP, Schwehr U, Sol BG, Sprynger M, Tiefenbacher C, Tsioufis C, Van Damme H. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2851-2906.
476. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, Ruckley CV. Smoking, lipids, glucose intolerance and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331-340.
477. Criqui MH. Peripheral arterial disease: epidemiological aspects. *Vasc Med* 2001;6:3-7.
478. Bots ML, Breslau PJ, Briet E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension* 1992;19:717-720.
479. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bona KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:44-51.
480. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr., Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752-1760.
481. Ferrières J, Cambou JP, Gayet JL, Herrmann MA, Leizorovicz A. Prognosis of patients with atherosclerotic disease: a prospective survey in a non-hospital setting. *Int J Cardiol* 2006;112:302-307.
482. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, Saletta G, Goto S, Smith SC Jr., Liao CS, Wilson PW, Steg PG. Three-year follow-up and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009;30:2318-2326.
483. Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:341-347.
484. Leal J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2009;30:834-839.
485. Campbell WB, Ponette D, Sugiono M. Long-term results following operation for diabetic foot problems: arterial disease confers a poor prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:174-177.
486. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27-38.
487. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberbil RL, Darius H, Burghaus I, Trampisch HJ. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*. 2009;120:2053-2061.
488. Mensah GA, Brown DW, Croft JB, Greenlund KJ. Major coronary risk factors and death from coronary heart disease: baseline and follow-up mortality data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). *Am J Prev Med* 2005;29:68-74.
489. de L II, Hoeks SE, van Gestel YR, Klein J, Bax JJ, Verhagen HJ, van Domburg RT, Poldermans D. The prognostic value of impaired walking distance on long-term outcome in patients with known or suspected peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:482-487.
490. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, Reeder BA, Marshall SC. Home versus center based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD004017.
491. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:463-474.
492. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1991;151:1769-1776.
493. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2001;87:1284-1286.
494. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-654.
495. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007;261:276-284.
496. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003;108:1655-1661.
497. Lepantalo M, Apelqvist J, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, Robert-Ebadi H, Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Diehm N, Schmidli J, Teraa M, Moll FL, Dick F, Davies AH. Chapter V: Diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:S60-74.
498. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035-2038.
499. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo F, Mannucci E, Turco S, Alegiani SS, Raschetti R, Velussi M, Ferrannini E. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAL study. *Stroke* 2007;38:1154-1160.
500. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-2566.
501. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379-1387.
502. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339:1415-1425.
503. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005;366:29-36.
504. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med*. 1984;310:356-360.

505. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-1821.
506. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better?: a long-term epidemiological perspective. *Diabetes* 2010;59:1853-1860.
507. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116:497-503.
508. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, Ranganathan G, Wirostko B, Pleil A, Mitchell P. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32:2307-2313.
509. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, Banerji M, Schubart U, ChewEY. Diabetic Retinopathy, its Progression and Incident Cardiovascular Events in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2012.
510. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010;107:1058-1070.
511. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B, Brunzell JD, White NH, Danis RP, Davis MD, Hainsworth D, Hubbard LD, Nathan DM. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med*. 2011;171:412-420.
512. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, Lu J, Mc GISA, Grobbee DE, Stolk RP. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:2027-2036.
513. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr., Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233-244.
514. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr., Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376:419-430.
515. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36-51.
516. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, Porta M, Parving HH. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med*. 2009;151:11-20. W3-4.
517. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, Goodyer P, Gubler MC, Klein R. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:40-51.
518. Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ, Cotroneo P, Manto A, Nannipieri M, Luong LA, Fuller JH. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. *EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM*. *Diabetes* 1998;47:1507-1511.
519. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2001;134:370-379.
520. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-1462.
521. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355:253-259.
522. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-869.
523. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345: 851-860.
524. Sjolie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Chaturvedi N. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372:1385-1393.
525. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Sjolie AK. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebocontrolled trials. *Lancet*. 2008;372:1394-1402.
526. Herz M, Gaspari F, Perico N, Viberti G, Urbanowska T, Rabbia M, Wiecek Kirk D. Effects of high dose alemtazar on renal function in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2011;151:136-142.
527. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, Jenkins AJ, O'Connell RL, Whiting MJ, Glasziou PP, Simes RJ, Kesaniemi YA, GebSKI VJ, Scott RS, Keech AC. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011;54:280-290.
528. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Aiello LM, Aiello LP. Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6: 494-508.
529. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feysi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009; 361:2019-2032.
530. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2003;26:226-229.
531. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399-2405.
532. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-625.
533. Frampton JE. Ranibizumab: in diabetic macular oedema. *Drugs* 2012;72:509-523.
534. Lewin SA, Skea ZC, Entwistle V, Zwarenstein M, Dick J. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD003267.
535. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for selfmanagement strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003417.
536. Lindstrom J, Louheranta A, Manninen M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003;26: 3230-3236.
537. Wood DA, Koteva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371:1999-2012.
538. Tierney S, Mamas M, Woods S, Rutter MK, Gibson M, Neyses L, Deaton C. What strategies are effective for exercise adherence in heart failure? A systematic review of controlled studies. *Heart Fail Rev* 2012;17:107-115.
539. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD000011.
540. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120: 713-719.
541. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res* 2007;7:55.
542. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55:305-312.
543. Aschner P, LaSalle J, McGill M. The team approach to diabetes management: partnering with patients. *Int J Clin Pract Suppl* 2007;22-30.
544. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819.
545. Allen JK, Dennison CR. Randomized trials of nursing interventions for secondary prevention in patients with coronary artery disease and heart failure: systematic review. *J Cardiovasc Nurs*. 2010;25:207-220.
546. Berra K. Does Nurse Case Management Improve Implementation of Guidelines for Cardiovascular Disease Risk Reduction?. *J Cardiovasc Nurs*. 2011;26: 145-167.