



Enfermedad macro y microvascular en la diabetes mellitus tipo 2

A. Cases

Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo II está aumentando rápidamente en el mundo desarrollado, debido a la mayor esperanza de vida de la población, al sedentarismo y, especialmente, el aumento de la prevalencia de obesidad. La diabetes mellitus tipo 2 afectará pronto a más de 300 millones de personas en el mundo¹. La prevalencia de esta enfermedad en la población española se sitúa entre el 6-7%, mientras que la incidencia anual es cercana al 1%, y se espera que su prevalencia se duplicará antes del año 2010².

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de los pacientes diabéticos. De hecho, la diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de enfermedad coronaria por un factor de 2 a 4³. Este exceso de mortalidad es más elevado en mujeres (4-5 veces) que en varones (2-3 veces)^{3,4}. La patología cardiovascular representa el 80% de causas de muerte en los pacientes diabéticos, frente a un 30% en la población general⁵. Los pacientes con diabetes tipo 2 que no han sufrido un infarto tienen un riesgo de desarrollo similar a los pacientes no diabéticos que ya han sufrido un infarto tienen un riesgo de desarrollarlo similar a los pacientes no diabéticos que ya han sufrido uno⁶, aunque esto ha sido muy recientemente cuestionado^{6b}. Además, el pronóstico de los pacientes coronarios es mucho peor en los pacientes diabéticos que en los normoglicémicos⁷. En general, la expectativa de vida de los pacientes diabéticos es entre 7 y 10 años inferior a la de los sujetos no diabéticos⁸. Por todo ello, se puede concluir que la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2 es más prevalente y agresiva que en la población general⁹. La frecuente coexistencia de otros factores de riesgo

cardiovascular en estos pacientes, tales como la hipertensión arterial, la dislipidemia, o el tabaquismo, sólo explican una parte de este riesgo cardiovascular aumentado⁹.

La patología cardiovascular en la diabetes mellitus incluye la enfermedad macrovascular (cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral y la arteriopatía periférica) y la enfermedad microvascular (nefropatía, retinopatía y miocardiopatía). La diabetes mellitus tipo 2 acelera pues la historia natural de la aterosclerosis y de la enfermedad microvascular, por lo que requiere un manejo precoz y agresivo para reducir los eventos cardiovasculares y mejorar el pronóstico en estos pacientes.

MECANISMOS IMPLICADOS EN LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE LA DIABETES

A) Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es el evento inicial de la aterosclerosis y predispone a la pared vascular a diversas alteraciones, tales como el vasoespasmo y la trombosis¹⁰. Aunque los mecanismos por lo que existe disfunción endotelial en la diabetes mellitus no son conocidos, es muy probable que se deba a una menor biodisponibilidad de óxido nítrico debido al aumento del estrés oxidativo secundario a la hiperglicemia prolongada¹¹⁻¹³. Asimismo, recientemente se ha descrito una asociación entre resistencia a la insulina y niveles plasmáticos de dimetil arginina asimétrica (ADMA), un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa, sugiriendo que la diabetes mellitus tipo 2 podría existir también una inhibición de la síntesis de óxido nítrico¹⁴.

La hiperglicemia se asocia con cambios metabólicos como la glicación del colágeno y proteínas, oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumento de la captación de glucosa por la vía de los polioles, o la activación de la protein kinasa C, factores todos ellos asociados con un aumento de la

Correspondencia: Dr. Aleix Cases
Servicio de Nefrología
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036 Barcelona
E-mail: acases@clinic.ub.es

generación de radicales libres¹³. Los productos de glicación avanzados (AGEs) también podrían jugar un papel en la disfunción endotelial asociada a la diabetes mellitus mediante la activación de su receptor (RAGE) y el aumento de la producción de radicales libres¹⁵.

En respuesta al estrés oxidativo aumentado, las células endoteliales expresan factores quimiotácticos (MCP-1), moléculas de adhesión (VCAM-1) y factores de crecimiento que favorecen la trans migración de monocitos al subendotelio, donde, transformados en macrófagos, captarán las LDL modificadas para dar lugar a las células espumosas, la lesión inicial de la aterosclerosis¹⁶. Por otro lado, un endotelio funcionalmente intacto es esencial para la regulación del tono de la fibra muscular lisa vascular subyacente, así como para inhibir su proliferación y migración; inhibir la adhesión y agregación de las plaquetas, así como la hiperpermeabilidad (regula el paso de lípidos y solutos hacia el espacio subendotelial) y la producción de proteínas de la matriz subendotelial¹⁶.

La disfunción endotelial se asocia con la micro y la macroangiopatía diabéticas¹³. Por otra parte, la disfunción endotelial *per se* es un factor de riesgo de eventos cardiovasculares futuros y predice el desarrollo de enfermedad aterosclerótica a largo plazo¹⁷.

B) Estado inflamatorio crónico

La microinflamación crónica es un fenómeno clave en la fisiopatología de la aterosclerosis¹⁸. Los niveles de diversos marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva, el fibrinógeno, interleuquinas o moléculas de adhesión, se asocian con un aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos y no diabéticos¹⁹⁻²³, con la presencia de microalbuminuria²⁴, así como con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2²⁵. Ello sugiere que el estado microinflamatorio crónico en la diabetes mellitus tipo 2 está implicado en el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares.

La obesidad parece desempeñar un papel importante en el proceso inflamatorio crónico, ya que el tejido adiposo segrega numerosas sustancias biológicamente activas, tales como la leptina, ácidos grasos no esterificados, interleuquina-6, factor de necrosis tumoral alfa, factor tisular, PAI-1, angiotensina II, etc.²⁶, que favorecen tanto la disfunción endotelial como el estado microinflamatorio. El estrés oxidativo aumentado y los AGEs, a través de la estimulación de su receptor (RAGE), favorecen el desarrollo de un estado inflamatorio crónico^{27,28}. La

disfunción endotelial y la inflamación en la diabetes tipo 2 son procesos relacionados, pero que contribuyen de forma independiente a la mortalidad y desarrollo de microalbuminuria²³.

C) Estado protrombótico

La diabetes mellitus predispone a anomalías en los sistemas de coagulación y fibrinólisis y de la funcionalidad plaquetaria que favorecen el proceso trombótico. Los niveles circulantes de fibrinógeno, factor VII o el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) están aumentados en pacientes diabéticos e individuos con resistencia a la insulina^{29,30}, lo que favorece la trombosis y dificulta la lisis del coágulo una vez está formado. La anti-trombina III presenta una actividad disminuida, debido a la glicosilación no enzimática³¹.

Asimismo, en la diabetes tipo 2 la adhesividad al endotelio vascular y la agregabilidad plaquetarias están aumentadas³². Los cambios descritos anteriormente favorece el desarrollo de trombosis a nivel micro y macrovascular.

D) Remodelado arterial

En el paciente diabético el encogimiento arterial a nivel coronario (remodelado arterial negativo) se ha implicado, como un mecanismo potencial, junto con la hiperplasia intimal exagerada, en la oclusión arterial. Estudios utilizando ultrasonografía intravascular han demostrado que en diabéticos de larga duración del diámetro exterior de una lesión coronaria es menor que en secciones de arterias coronarias libres de lesión, a diferencia de lo que ocurre en pacientes no diabéticos³³. Este remodelado resulta en una disminución del tamaño arterial lo que favorecería la oclusión coronaria.

Asimismo, en arterias pequeñas de resistencia (diámetro 100-300 μm) se ha demostrado un remodelado hipertrófico hacia dentro, con aumento del cociente media-luz y del contenido del colágeno³⁴. Estos cambios en las arteriolas de resistencia pueden contribuir al daño vascular a nivel de los órganos diana de la diabetes mellitus.

MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes diabéticos tienen un riesgo aumentado de desarrollar insuficiencia cardíaca y un peor pronóstico tras sufrir un infarto de miocardio^{35,36}. Ello

se ha atribuido a la existencia de una miocardiopatía diabética, definida como la enfermedad del miocardio en pacientes diabéticos no relacionada con la aterosclerosis de los grandes vasos coronarios³⁷.

La miocardiopatía diabética se caracteriza por una hipertrofia de las células musculares, fibrosis intersticial, engrosamiento arteriolar, microaneurismas capilares y una disminución de la densidad capilar³⁷⁻³⁹. La fibrosis, posiblemente inducida por la acumulación de una glicoproteína PAS positiva, parece jugar un papel relevante en el desarrollo de esta miocardiopatía³⁸.

La miocardiopatía diabética se caracteriza fundamentalmente por una disfunción ventricular izquierda que afecta fundamentalmente a la función sistólica³⁷⁻⁴⁰. En el desarrollo de esta miocardiopatía diabética se han implicado la rigidez y pérdida de la compliance ventricular debidas al aumento de la fibrosis miocárdica, alteraciones de la microvasculatura, cambios estructurales del colágeno, y alteraciones del sarcolema, retículo sarcoplásmico y de las miofibrillas del músculo cardíaco³⁹.

Por otra parte, y en parte relacionado con lo anterior, la diabetes mellitus es un estímulo independiente para el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda⁴¹, efecto que se ve magnificado por la hipertensión. Asimismo, un estudio preliminar sugiere que la hipertrofia ventricular izquierda es un factor predictivo de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos⁴².

Por lo tanto, existen diversos factores que promueven el desarrollo de una aterosclerosis acelerada y la afectación cardíaca en la diabetes mellitus tipo 2: la disfunción endotelial, la inflamación, el estado protrombótico, la hiperagregabilidad plaquetaria, el remodelado vascular, o la miocardiopatía. Estos procesos, junto con la dislipemia y la hipertensión, que frecuentemente se asocian a la diabetes tipo 2, aumentan de forma sinérgica el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico del paciente diabético tipo 2 incluye medidas no farmacológicas y medidas farmacológicas. Las medidas no farmacológicas incluyen el abandono del tabaco, el ejercicio físico, la pérdida de peso y seguir una dieta pobre en grasas⁹. En este sentido, se ha demostrado que el ejercicio físico reduce el riesgo cardiovascular en mujeres con diabetes tipo 2⁴³ y mejora la disfunción endotelial en estos pacientes⁴⁴. Por su parte, la pérdida de peso reduce un 25% la mortalidad total y un 28% la patología cardiovascular en diabéticos tipo 2⁴⁵.

El estudio UKPDS demostró que el buen control glicémico reducía un 12% los eventos relacionados con la diabetes, un 10% las muertes relacionadas con la diabetes, un 16% la incidencia de infarto de miocardio y un 25% las complicaciones microvasculares⁴⁶, mientras que otros estudios han demostrado la importancia del control glicémico en la prevención secundaria a la patología cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2. El mal control glicémico es un factor de riesgo de nefropatía diabética y el mal control glicémico se correlaciona con la pérdida de función renal en pacientes con nefropatía⁴⁷, por lo que actualmente se preconiza un buen control de la glicemia (hemoglobinas glicosiladas < 7%). Los agonistas de los PPAR γ , como los nuevos anti-diabéticos orales de la clase de las glitazonas, aumentan la sensibilidad periférica a la insulina en pacientes diabéticos tipo 2, mejoran todos los componentes del síndrome metabólico (reducen los triglicéridos, ácidos grasos, LDL-colesterol, PAI-1 y presión arterial y aumentan los niveles de HDL-colesterol), inducen regresión de la aterosclerosis, mejoran la disfunción endotelial, reducen las concentraciones de reactantes de fase aguda, LDL oxidada y molecular de adhesión (revisado en 48), por lo que son fármacos prometedores para reducir el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

La prevalencia de la hipertensión en pacientes diabéticos duplica la observada en la población no diabética. Diferentes estudios han demostrado que un control más estricto de la presión arterial mejora el pronóstico cardiovascular en los pacientes diabéticos hipertensos (revisado en 49). Además, el beneficio obtenido con el tratamiento antihipertensivo en la reducción de eventos cardiovasculares es superior en los pacientes hipertensos diabéticos a los no diabéticos. El estudio UKPDS demostró que un control «estricto» de la presión arterial (alcanzando niveles de presión arterial 144/82 mmHg) reducía un 24% el riesgo de eventos relacionados con la diabetes, un 32% la mortalidad debida a diabetes, un 44% los accidentes vasculares cerebrales, y un 37% las complicaciones microvasculares, especialmente la retinopatía diabética⁵⁰. En este estudio además se objetivó que el beneficio relativo en reducción de enfermedad cardiovascular obtenido por un control más estricto de la presión arterial era superior al beneficio conferido por un control más estricto de la glicemia⁵⁰. A partir de los resultados de este y otros estudios las guías indican que el objetivo terapéutico es conseguir unas cifras tensionales inferiores a 130/85 mmHg, y cifras menores de 125/75 mmHg en pacientes diabéticos con proteinuria superior a 1 g/24 h⁵¹. En todos los estudios de intervención se ha constatado la necesidad de asociar dos o más fár-

macos para controlar la presión arterial en la gran mayoría de pacientes diabéticos tipo 2, ya que es virtualmente imposible conseguir un adecuado control de la presión arterial con monoterapia^{49,50}. Los resultados del estudio CAPPP⁵² y, especialmente el estudio HOPE⁵³, sugieren que el tratamiento con inhibidores de la ECA, reducen el riesgo cardiovascular, independientemente de su efecto sobre la presión arterial, así como el riesgo de desarrollar nefropatía abierta⁵⁴. El estudio HOPE incluyó a más de 3.500 pacientes diabéticos con unos valores medios de presión arterial de 142/80 mmHg. En este estudio los pacientes que recibieron ramipril 10 mg/d mostraron una reducción del riesgo de infarto, accidente vascular cerebral y muerte de causa cardiovascular del 25%. Dicha reducción fue independiente de los valores de presión arterial obtenidos. Muy recientemente, se ha demostrado que los antagonistas de los receptores de angiotensina II ofrecen una protección cardiovascular superior al tratamiento convencional⁵⁵ y retrasan el desarrollo y la progresión de la nefropatía diabética⁵⁶⁻⁵⁸. En un subestudio del estudio LIFE 1.195 pacientes diabéticos fueron aleatorizados a recibir losartán o atenolol, el tratamiento con antagonista del receptor de angiotensina II, redujo el riesgo de infarto, accidente vascular cerebral y muerte de causa cardiovascular en un 24% respecto a atenolol, a pesar de una reducción similar de las cifras tensionales⁵⁵. Ello sugiere que la inhibición del sistema renina angiotensina ofrece un beneficio adicional e independiente de la reducción de las cifras de presión arterial sobre las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2.

El tratamiento de la dislipemia, mediante estatinas o fibratos, es esencial para reducir el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Los estudios epidemiológicos demuestran que el riesgo cardiovascular es 3-5 veces superior en los sujetos diabéticos que en los no diabéticos para cada nivel de colesterol total⁹ y existe una relación directa entre niveles de LDL colesterol y riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos⁵⁹. El beneficio de las estatinas no se explica únicamente por su efecto hipolipemiente. De hecho, el tratamiento con estatinas reduce los niveles de proteína C reactiva (un marcador del estado microinflamatorio), mejora la disfunción endotelial, estabiliza la placa y tiene un efecto antitrombótico^{60,61}. Por ello, las últimas guías recomiendan tratar los pacientes diabéticos, con o sin enfermedad coronaria, para alcanzar un nivel de LDL-colesterol inferior a 100 mg/dL⁶². Los recientes resultados preliminares del Heart Protection Study (HPS) sugieren que en pacientes con riesgo elevado de padecer enfermedad cardiovascular (incluido pacientes diabéticos) se be-

neficarían del tratamiento con estatinas, independientemente de los niveles de colesterol basales⁶³. Asimismo un meta-análisis de 13 estudios controlados (que incluían 362 pacientes, 253 de los cuales eran diabéticos) demostró que el tratamiento con estatinas reducen la proteinuria y la progresión de la insuficiencia renal en pacientes con enfermedad renal crónica. Efecto no totalmente explicado por la reducción de los niveles de colesterol⁶⁴. Ello sugiere que los efectos pleiotrópicos de las estatinas, además de la reducción de las cifras de colesterol, están implicados en la reducción de la enfermedad macro y microvascular asociada a la diabetes.

Por último, los pacientes diabéticos deberían recibir aspirina salvo que exista contraindicación absoluta⁶⁵. Además de inhibir la ciclooxigenasa, ésta parece inhibir la inflamación al inhibir la activación del factor de transcripción NF- κ B, entre otros efectos.

En resumen, la morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos es muy elevada. Los mecanismos del daño macro y microvascular son complejos, por lo que el manejo del riesgo cardiovascular en estos pacientes debe ser precoz, agresivo y multifactorial, si queremos mejorar su pronóstico. Sin embargo, los estudios epidemiológicos demuestran que sólo en un pequeño porcentaje de pacientes diabéticos conseguimos alcanzar los objetivos propuestos^{66,67}, por lo que el colectivo médico implicado en el control de estos pacientes debe intensificar sus esfuerzos para reducir de forma efectiva el elevado riesgo cardiovascular y de desarrollar nefropatía o retinopatía asociado a la diabetes mellitus tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21: 1414-31, 1998.
2. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E: Estudio prospectivo de 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin* 115: 534-9, 2000.
3. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR: Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 120: 672-6, 1990.
4. Sowers JR: Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 158: 617-621, 1998.
5. Gu K, Cowie CC, Harris MI: Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 281: 1291-1297, 1999.
6. Haffner SM, Lehto S, Ronnema 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* 23; 339 (4): 229-34, 1998.
7. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V y cols.: Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 21: 69-75, 1998.

A. CASES

8. Skyler JS: Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25: 243-54, 1996.
9. Chiquette E, Chilton R: Cardiovascular disease: much more aggressive in patients with type 2 diabetes. *Curr Atheroscler Rep*. pp. 134-42, 2002.
10. Mombouli JV, Vanhoutte PM: Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 31: 61-74, 1999.
11. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA: Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 27: 567-74, 1996.
12. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D y cols.: Endothelial dysfunction in small resistance arteries of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens* 19: 913-9, 2001.
13. Guerci B, Bohme P, Kearney-Schwartz A, Zannad F, Drouin P: Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 2: altered endothelial function and the effects of treatments in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 27: 436-47, 2001.
14. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS: Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 287: 1420-6, 2002.
15. Schmidt AM, Hofmann M, Taguchi A, Yan SD, Stern DM: RAGE: a multiligand receptor contributing to the cellular response in diabetic vasculopathy and inflammation. *Semin Thromb Hemost* 26: 485-93, 2000.
16. Cines DB, Pollak ES, Buck A y cols.: Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 91: 3527-61, 1998.
17. Charbonneau F: Use of measures of endothelial function to stratify risk. *Can J Cardiol* 17 (Supl. A): 18A-21A, 2001.
18. Ross R: Atherosclerosis in an inflammatory disease. *Am Heart J* 138: S419-20, 1999.
19. Jager A, Van Hinsbergh VW, Kostense PJ y cols.: Von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 3071-8, 1999.
20. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R: Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 279: 1477-1482, 1998.
21. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG: Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 133: 81-91, 2000.
22. Jager A, Van Hinsbergh VW, Kostense PJ y cols.: Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study. *Diabetes* 49: 485-91, 2000.
23. Stehouwer CDA, Gall MA, Twisk JWR y cols.: Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction and chronic, low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated and independently associated with risk of death. *Diabetes* 51: 157-65, 2002.
24. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM: Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 58 (4): 1703-10, 2000.
25. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286: 327-34, 2001.
26. Fruhbeck G: Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* 4: 16-19, 2001.
27. Schmidt AM, Stern D: A radial approach to the pathogenesis of diabetic complications. *TIPS* 21: 367-9, 2000.
28. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Yan SF, Stern DM, Schmidt AM: Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: insights into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 4: 228-37, 2002.
29. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, Holt RE, Marutsuka K, Gold H: Increased plasminogen activator inhibitor type 1 coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 97: 2213-2221, 1998.
30. Festa A, D'Agostino R, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN y cols.: Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 562-568, 1999.
31. Ceriello A: Coagulation activation in diabetes mellitus: a role of hyperglycemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 36: 1119-1125, 1993.
32. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL: Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 1476-85, 2001.
33. Kornowski R, Mintz GS, Lansky AJ y cols.: Paradoxical decreases in atherosclerotic plaque mass in insulin-treated diabetic patients. *Am J Cardiol* 81: 1298-1304, 1998.
34. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D y cols.: Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 103: 1238-44, 2001.
35. Coughlin SS, Pearle DL, Baughman KL, Wasserman A, Tefft MC: Diabetes mellitus and risk of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Epidemiol* 4: 67-74, 1994.
36. Stone PH, Muller JH, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB: The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction. Contribution of both coronary artery disease and left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS study group. *J Am Coll Cardiol* 14: 49-57, 1989.
37. Ampudia-Blasco FJ, Navarro J: Enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 118: 306-11, 2002.
38. Spector KS: Diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 21: 885-7, 1998.
39. Goodfellow J: Microvascular disease in diabetes mellitus. *Diabetologia* 40: S130-S133, 1997.
40. 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* 37: 1943-9, 2001.
41. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV: Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 101: 2271-6, 2000.
42. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ y cols.: Cardiovascular disease and prognosis in adults with glucose disorders: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 35: 263A.
43. Hu FB, Stampfer ML, Salomon C y cols.: Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 134: 96-105, 2001.
44. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C y cols.: The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 38: 860-6, 2001.
45. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M y cols.: Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 23: 1499-1504, 1999.

46. 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* 352: 854-65, 1998.
47. Remuzzi G, Schiepati A, Ruggenti P: Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 346: 1145-51, 2002.
48. Sánchez-Recalde A, Kaski JC: Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria. *Rev Esp Cardiol* 54: 751-63, 2001.
49. Sowers JR, Epstein M, Frohlich: Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 37: 1053-9, 2001.
50. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 317: 703-13, 1998.
51. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 17: 151-83, 1999.
52. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L y cols.: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 353: 611-6, 1999.
53. 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* 342: 145-53, 2000.
54. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355: 253-59, 2000.
55. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B y cols.: 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* 359: 1004-10, 2002.
56. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D y cols.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-9, 2001.
57. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR y cols.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-60, 2001.
58. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J y cols.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-8, 2001.
59. Turner RC, Millns H, Neil HA y cols.: Risk factor for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *Br Med J* 316: 823-8, 1998.
60. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA y cols.: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 100: 230-35, 1999.
61. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT: The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 35: 1-10, 2000.
62. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment pabel III). *JAMA* 285: 2486-97, 2001.
63. Collins R, Peto R, Armitage J: The MRC-BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract* 56: 53-6, 2002.
64. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 59: 260-9, 2001.
65. Colwell JA: Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 20: 1767-71, 1997.
66. González-Juanatey JR, Alegría E, García Acuña JM y cols.: Impacto de la diabetes en las enfermedades cardíacas en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Med Clin (Barc)* 116: 686-691, 2001.
67. Redondo S, Soto M, Alejandro G y cols.: ¿Controlamos correctamente la presión arterial en nuestros pacientes diabéticos? *Hipertension* 18: 266-70, 2001.
68. Evans JMM, Wang J, Morris AD: Comparison of cardiovascular risk between patients with typw 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *Br Med J* 324: 939-44, 2002.