

Manejo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Complicaciones macrovasculares con foco en enfermedad coronaria aterosclerosa

Enrique C Morales Villegas,* Guillermo Fanghanel,** Leticia Sánchez Reyes,*** Abel Pavía López****
Luis Alcocer Díaz Barreiro¹

RESUMEN

De 75 a 80% de las personas diabéticas adultas mueren a consecuencia de enfermedad cardiovascular aterosclerosa. En igualdad de edad y sexo, los enfermos con diabetes mellitus cursan con una enfermedad cardiovascular aterosclerosa más común, más temprana, más extensa y, por ende, con mayor repercusión clínica, que en quienes la enfermedad cardiovascular aterosclerosa no se asocia con la diabetes mellitus. Los pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular aterosclerosa manifiestan tienen un riesgo igual al de los pacientes no diabéticos que han sufrido un infarto de miocardio. La revisión de las estrategias de control de pacientes con el binomio diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular aterosclerosa constituye el objetivo central de esta publicación.

Palabras clave: diabetes mellitus, complicaciones crónicas, complicaciones macrovasculares, enfermedad coronaria aterosclerosa

ABSTRACT

From 75 to 80 per cent of the adult people with diabetes die from cardiovascular atherosclerotic disease. In individuals without prior diagnosis of diabetes mellitus, before hospital discharge should be the glycaemic status studied, with measurements of basal glucose levels and HbA1c and when indicated, oral glucose tolerance curve. According to that evaluation a treatment shall be established according to the current guidelines.

Key words: diabetes mellitus, chronic complications, macrovascular complications, cardiovascular atherosclerotic disease.

* Internista, cardiólogo e investigador clínico en riesgo cardiometa bólico. Director del Centro de Investigación Cardiometa bólica de Aguascalientes.

** Internista, endocrinólogo y nutriólogo de la Unidad de Factores de Riesgo Cardiovascular, servicio de Cardiología en el Hospital General de México, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la UNAM, Investigador Nacional nivel 2.

*** Endocrinóloga y nutrióloga de la Unidad de Factores de Riesgo Cardiovascular, servicio de Cardiología en el Hospital General de México, Investigador Nacional nivel 1.

**** Cardiólogo, jefe del Departamento de Cardiología Intervencionista, Hospital General de México.

¹ Cardiólogo, jefe del servicio de Cardiología, Hospital General de México.

Correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital General de México. Dr. Balmis 148, Colonia Doctores. México 06726, DF.
Recibido: 12 de mayo 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Morales-Villegas EC, Fanghanel G, Sánchez-Reyes L, Pavía-López A, Alcocer-Díaz Barreiro L. Manejo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Complicaciones macrovasculares con foco en enfermedad coronaria aterosclerosa. Med Int Mex 2010;26(5):472-484.

La alteración vascular coronaria es la complicación crónica más frecuente y grave en la diabetes mellitus de larga evolución, con un deterioro temprano de la calidad de vida. La mortalidad por enfermedad cardiovascular es 2 a 4 veces mayor en personas con diabetes que en no diabéticos, calculándose que aproximadamente 75 a 80% de los diabéticos adultos mueren a consecuencia de esta enfermedad, incrementando la prevalencia; si además se asocia con uno o más factores de riesgo, como hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, hipercolesterolemia o sedentarismo, por lo que se espera que en el futuro la mortalidad se incremente de manera importante. En México, las enfermedades cerebro vasculares constituyen un problema de salud pública: ocupan el primer lugar en mortalidad en personas de más de 20 años. Cada año ocurren alrededor de 70,000 defunciones por este motivo, lo que representa 31%, que corresponde a 11% de todas las causas de defunción en el adulto. Se estima que durante los próximos 10 años ocurrirán 20.7 millones de defunciones,

lo que indudablemente representará un muy alto costo de atención para el sistema de salud.¹⁻⁵

Un ideal de la Medicina actual en relación con la diabetes mellitus es la prevención de la enfermedad cardiovascular, que es la primera causa de mortalidad en nuestro país, y en particular la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. En tanto se logre ese ideal, los retos que confronta aquí y ahora la Medicina en nuestro país, son:

1. Disminuir la incidencia de diabetes mellitus.
2. Optimizar el control integral de la diabetes mellitus con el propósito de reducir la incidencia de daño orgánico (micro y macrovascular), invalidez y muerte.
3. Optimizar el tratamiento del binomio diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa con el propósito de incrementar en los pacientes que lo padecen la cantidad y la calidad de años de vida.

En esta revisión, basada en las mejores y más actuales evidencias o conceptos bibliográficos, se tratará preferentemente el punto 3.

Tratamiento del binomio diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa, clínicamente estable

Con el propósito de lograr un entendimiento racional de las estrategias terapéuticas que se analizarán, es importante revisar ciertos aspectos generales de la patogénesis de la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

Es un hecho evidente y confirmado por anatomía patológica que, en igualdad de edad y sexo, los pacientes con diabetes mellitus cursan con enfermedad cardiovascular aterosclerosa más temprano, más extensa y, por ende, con mayor repercusión clínica que en quienes la enfermedad cardiovascular aterosclerosa no se asocia con diabetes mellitus.⁶

Si bien en los últimos decenios la terapéutica médica se ha caracterizado por una reducción en la mortalidad general por enfermedad cardiovascular aterosclerosa, aún existe una brecha amplia en contra de los individuos de uno y otro sexo en quienes coexiste la enfermedad cardiovascular aterosclerosa con la diabetes mellitus.⁷

Las observaciones previas han incrementado y focalizado el interés de los científicos por optimizar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad cardio-

vascular aterosclerosa en los diabéticos.⁸

En México, la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad con una prevalencia de 14% en sujetos mayores de 20 años de edad. De este universo, en 50% la enfermedad es conocida por el paciente y en el otro 50% es desconocida y se ha diagnosticado en forma propulsiva.⁴ (Cuadro 1)

Por lo tanto, en nuestro país, en promedio, siete millones de hombres y mujeres adultos cursan con esta enfermedad y en 75% de ellos, la enfermedad cardiovascular aterosclerosa será la causa de algún evento clínico que les ocasione la invalidez, la muerte o ambas.

Tal prevalencia se incrementará en los decenios futuros, especialmente por el aumento en la incidencia epidémica de niños, adolescentes y adultos obesos, amén del porcentaje decreciente de población joven y el creciente de población adulta y vieja.⁹

Al estudiar la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa, es claro que si bien ambas enfermedades tienen nombres diferentes, las dos constituyen una fisiopatogenia común que se inicia con la concepción y concluye con la muerte.¹⁰

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad determinada por variables genéticas y ambientales. Las variables genómicas relacionadas con la diabetes mellitus tipo 2 son tema de intensa investigación. Sin embargo, lo realmente relevante y paradójico es el nocivo impacto que el medio ambiente, creado por el ser humano “moderno”, está ocasionando en él mismo. La contaminación ambiental, la nula o mínima actividad física y el exceso de ingesta energética basada en la industrialización de los alimentos, especialmente derivada de carbohidratos y grasas, son las principales causas que explican el crecimiento epidémico del fenómeno adaptativo conocido como obesidad visceral.

A su vez, la obesidad visceral caracterizada por la acumulación de adipocitos desdiferenciados o preadipocitos y de otras células inflamatorias en el tejido adiposo visceral, ocasiona un proceso novel en Medicina, bautizado por Hotamisligil como metainflamación o inflamación sistémica, crónica, subclínica, iniciada por trastornos en el metabolismo.¹¹

La metainflamación tiene un perfil bioquímico dominado por un exceso circulante de citocinas proinflamatorias y un déficit de adiponectina, las cuales tienen su origen en el tejido adiposo visceral, viajan por vía portal hacia el hígado; ahí, las células de Kupffer de este órgano

Cuadro 1. Prevalencia de diabetes en México por región. La prevalencia de diabetes diagnosticada es similar a la de diabetes sin diagnóstico. La prevalencia más alta de diabetes en el Occidente del país y el promedio nacional es de 14.4%.

Región	DM Dx. (%)	IC 95%	DM sin Dx (%)	IC 95%	DM total (%)
Norte	06.2	04.7-07.7	06.5	05.1-08.0	12.7
Centro	07.1	05.3-09.0	07.7	05.8-09.6	14.9
Occidente	10.2	07.0-13.4	08.1	05.4-10.8	18.3
Sureste	05.7	04.3-07.2	05.4	04.0-06.9	11.2
Nacional	07.3	06.3-08.5	07.0	06.1-08.1	14.4

amplifican el fenómeno inflamatorio, el cual finalmente se disemina a todo el organismo. La metainflamación es el sustrato para la génesis de la resistencia insulínica sistémica.¹¹

Sin entrar en detalles de biología molecular, la asociación entre metainflamación, resistencia insulínica sistémica y sus consecuencias metabólico-hemodinámicas, se explica por el siguiente mecanismo:¹² los receptores y los sustratos del receptor para insulina de las células del eje del metabolismo intermedio de carbohidratos y grasas (miocitos, adipocitos y hepatocitos) y de las células endoteliales, son blanco de transfosforilación provocada por citocinas, como el “TNF- α ” o factor de necrosis tumoral alfa y favorecida por la deficiencia de adiponectina. La transfosforilación es un mecanismo generalmente patogénico que impide, en este caso, que la señal intracelular iniciada por la unión de la insulina a su receptor de membrana, continúe intracelularmente con la cascada de activación enzimática IRS-PI3K-PDK-AKT1-2 o “Insulin Receptor Sustrate-Phosphatidil Inositol 3 Kinase-Phosphatidil Inositol Dependent Kinase-Protein Kinase B o AKT1-2” y concluya con la activación por fosforilación de una proteína blanco y su acción biológica correspondiente (por ejemplo, la fosforilación y la migración hacia la membrana celular de los transportadores de glucosa tipo 4 o “GLUT-4”). (Figura 1)

Así, una vez establecida la resistencia a la insulina ésta, a su vez, arrastra el desarrollo de las siguientes alteraciones metabólico-endoteliales, todas ellas aterotrombogénicas:

1. Disfunción endotelial
2. Dislipidemia aterogénica o mixta
3. Disglucemia

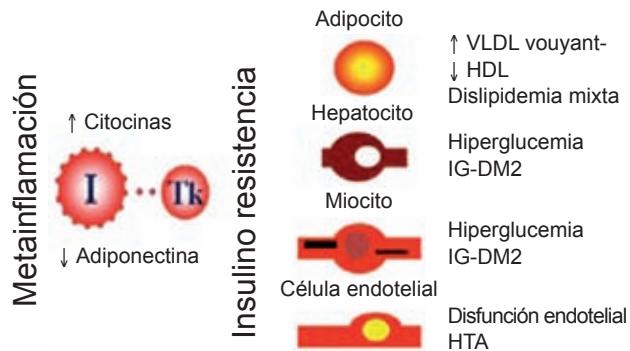


Figura 1. Fisiopatología del continuo MI-RIS- disfunción metabólico-hemodinámica. El incremento de citocinas y la deficiencia de adiponectina predisponen a falla o insensibilidad del receptor de insulina. Dicho fenómeno arrastra consecuencias metabólico-hemodinámicas proaterogénicas, como dislipidemia mixta, hiperglucemia y disfunción endotelial.

Fuente: De Morales E. Atlas de riesgo cardio metabólico total. 1^a ed., 2009. Capítulo 4. Metainflamación, el principio del fin.

La disfunción endotelial, en particular en el paciente diabético, se entiende como una serie de trastornos en las propiedades autocrinas (permeabilidad selectiva, anti-adhesión celular etc.), paracrinias (relajación y anti-proliferación de células de músculo liso, anti-neovascularización de vasa vasorum, etc.) y endocrinias (endotelización por células endoteliales progenitoras) del endotelio. Así, el endotelio disfuncional por resistencia a la insulina es un órgano que en un ambiente de exceso de lipoproteínas ricas en colesterol tipo VLDL, IDL y LDL y déficit de lipoproteínas tipo HDL (dislipidemia aterogénica), aunadas a hiperglucemias e hiperglucosuria (incremento de glucosa en el interior del citoplasma condicionante de estrés celular glucosilativo, osmótico y oxidativo-

inflamatorio), reúne los factores para convertirse en el órgano iniciador de la aterotrombogénesis.

La sucesión de eventos referida explica porqué la secuencia de OV, MI, RIS, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa se documenta cada vez con mayor frecuencia, incluso en edades tempranas. Los estudios Bogalusa, CARDIA, FINNS, PDAY, entre otros,⁸ han patentado el hecho de que, en niños y adolescentes, las determinantes patobiológicas de la aterosclerosis, entre las que se incluye cada vez con más frecuencia la OV, son comunes y se asocian con aterosclerosis temprana.

En su más reciente publicación, en el año 2008, McGill comunicó las implicaciones del estudio PDAY y otros relacionados.¹³ En esa puesta al día, el autor confirmó que 20% de los hombres entre 30 y 35 años de edad tienen aterosclerosis avanzada, definida por placas ateroscleróticas coronarias tipo IV de la clasificación de la AHA, fenómeno que se documentó, incluso, en niños de cinco años de edad.

Así, un individuo con un sustrato de OV-MI-RIS tiene un riesgo incrementado de evolucionar hacia diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular aterosclerosa o ambas. Se ha planteado que cuando el perfil de disfunción metabólico-endotelial es de predominio disglucémico, el individuo tiene mayor probabilidad de progresar hacia diabetes mellitus; en otro sentido si sobresale el patrón dislipidémico, especialmente vinculado con hipertensión arterial secundaria a disfunción endotelial, avanzar hacia enfermedad cardiovascular aterosclerosa es su mayor riesgo.

En forma complementaria al análisis anterior, se ha encontrado que, en presencia clínica de diabetes mellitus tipo 2, la búsqueda intencionada de enfermedad cardiovascular aterosclerosa subclínica aporta hallazgos positivos en un alto porcentaje de casos¹⁴ y viceversa, en ciertos escenarios como las unidades de cuidados coronarios, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 no diagnosticada con anterioridad al evento aterotrombótico coronario, ha sido publicada hasta de 50%.

Puesto que en la población de bajo riesgo la probabilidad de un evento clínico por enfermedad cardiovascular aterosclerosa es inferior a 0.5% anual, los hechos anteriores manifiestan el carácter continuo y de alto riesgo de la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular aterosclerosa, explicado por su patogenia común. En un análisis epidemiológico, la población con diabetes mellitus

tipo 2 tiene una probabilidad anual de un primer evento cardiovascular mayor de 2%; probabilidad similar a la de una población con enfermedad cardiovascular aterosclerosa sin diabetes mellitus tipo 2 de sufrir un segundo evento cardiovascular (concepto “Haffneriano” de equivalencia pronóstica entre diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa),¹⁵ confirmado recientemente en una población de 3.3 millones de individuos.¹¹ Aún más allá, la suma de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa, impone un riesgo entre 3 y 5% anual de un segundo evento cardiovascular.^{15,16} (Figura 2)

En un enfoque individual, el riesgo de cursar con un primer o un segundo evento cardiovascular es susceptible de prevención, aplicando la intervención óptima de las variables referidas. En este entorno se debe optar temprano y continuamente por un tratamiento integral, con un objetivo común que es la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. En este tratamiento integral se deberá tener en cuenta un enfoque intensivo en el control de la glucemia, de la tensión arterial y del perfil de lípidos. Si no consideramos dichos lineamientos y continuamos con la idea de que solo con el control glucémico es importante, seguiremos observando el incremento en la morbilidad y mortalidad de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa en el paciente diabético. Si este punto se considera fundamental, enseguida nos ocuparemos de revisar el estado actual del tratamiento de la glucemia y de la isquemia en el individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

Tratamiento de la glucemia en el individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa

Con una intención didáctica iniciaremos con la terapéutica de la hiperglucemia, estableciendo una premisa fundamental. En el paciente con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa “el control de la hiperglucemia -enfoque glucocéntrico-, es importante, pero no lo es todo”, así como tampoco lo es en el que padece diabetes mellitus sin enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

Si la hiperglucemia es una variable continua de riesgo cardiovascular, provocada por una combinación de resistencia a la insulina más insuficiencia de la célula beta, las dos grandes interrogantes del control glucémico han sido:

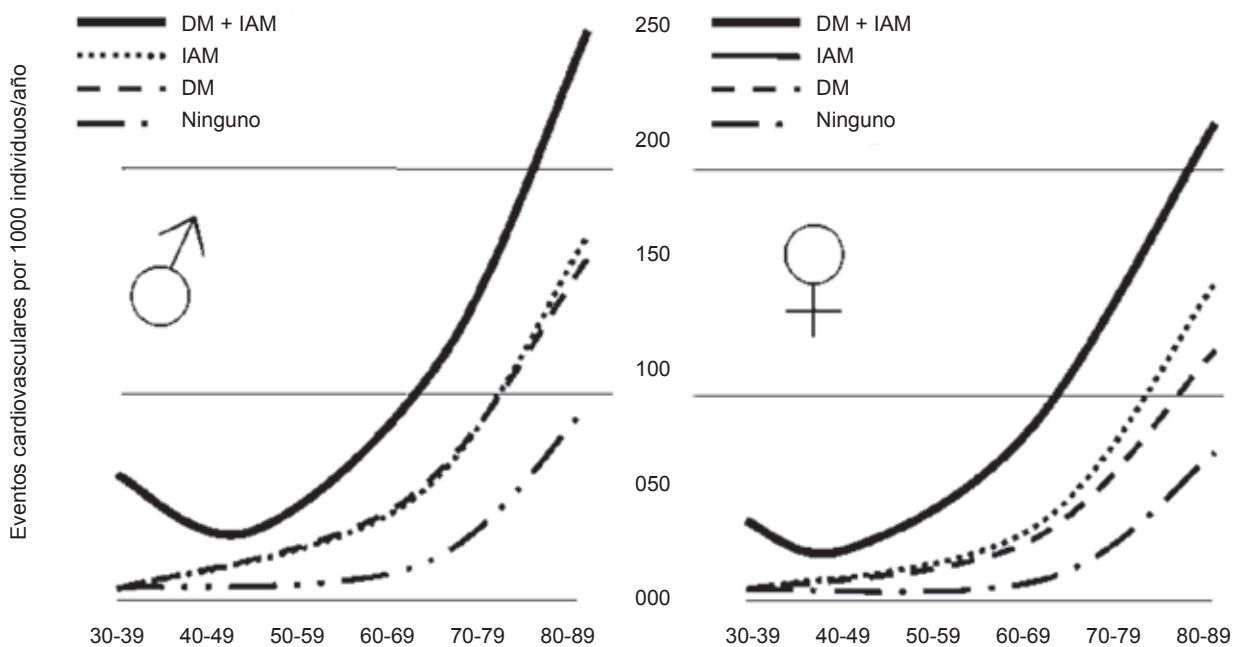


Figura 2. En este estudio de un seguimiento de 3.3 millones de individuos mayores de 30 años de edad se corrobora que la suma de DM+ECA impone un riesgo de ECV superior a 200/1000/año; así mismo se confirma que tener DM sin IAM o viceversa, implica el mismo riesgo de un ECV y que la ausencia de ambos problemas conlleva el mejor pronóstico.
Modificado de Schramm TK, et al. Circulation 2008;117:1945-1954.

1. ¿Cuál es el nivel óptimo de control glucémico?
2. ¿Cuál es el fármaco de elección para el control glucémico?

Estas dos preguntas, en el momento actual podemos contestarlas con un alto grado de certeza basado en evidencias derivadas de importantes estudios publicados recientemente, específicamente de los estudios ACCORD,¹⁷ ADVANCE,¹⁸ VADT,¹⁹ STENO-2²⁰ y BARI-2D.²¹

Cuál es el nivel óptimo de control glucémico

El porcentaje de hemoglobina glucosilada o glicada en el extremo NH₂ de la valina, denominada HbA_{1c}, es el indicador clínico universal para evaluar el control glucémico de un individuo. Este parámetro de laboratorio representa el promedio (am, pm, basal, pre y postprandial) de la glucemia entre las 8 y 12 semanas previas a su determinación.

Estudios importantes en diabetes mellitus tipo 2, entre los que destaca el UKPDS o “United Kingdom Prevention Diabetes Study”^{22,23} dejaron bien establecido que, especial-

mente la reducción de las complicaciones microvasculares asociadas con diabetes mellitus tipo 2, observa una asociación directamente proporcional con el grado de reducción de HbA_{1c}, que ya es un “ícono terapéutico” que a partir de un nivel basal dado, la reducción de 1% de HbA_{1c} determina un decremento de 14, 18 y 37% en el riesgo relativo de: muerte total, de eventos cardiovasculares y de retina y nefropatía, respectivamente, beneficio estabilizado a partir de una cifra de HbA_{1c} de 7%.

La aportación más importante y aún vigente de este trascendente estudio fue que, el nivel de HbA_{1c} de 7% es la meta mínima a lograr y que el beneficio aportado, en términos generales, es independiente del tratamiento farmacológico empleado. Sin embargo, es importante puntualizar que en la cohorte de individuos del estudio UKPDS, después de un lapso de diez años de seguimiento, el control glucémico inicial determinó una reducción de eventos cardiovasculares directamente proporcional al grado de reducción de HbA_{1c}. Este beneficio fue significativo en todos los grupos de tratamiento farmacológico;

sin embargo, fue mayor en el subgrupo tratado originalmente con metformina (reducción de infarto miocárdico y de muerte total de 33 y 27% comparado con 15 y 13% en el subgrupo insulina o sulfonilurea, respectivamente). De esta observación emergió el concepto de “memoria glucémica”, el cual hace referencia a que, el tratamiento glucémico temprano y óptimo tiene un efecto cardiovascular positivo a largo plazo. Fenómeno similar a la “memoria lipídica”, descrita en el seguimiento a 11 años del estudio CDP o “Coronary Drug Project” para el tratamiento de la dislipidemia con niacina, en el individuo con enfermedad cardiovascular aterosclerosa.²⁴

En conclusión, “las perlas” del estudio UKPDS son las siguientes:

- a) Una cifra menor de 7% de HbA1c es la meta terapéutica mínima.
- b) La metformina, como fármaco inicial, ha demostrado el mayor beneficio cardiovascular a largo plazo en el individuo con diabetes mellitus tipo 2.
- c) La precocidad e idoneidad del tratamiento normoglucemiante determinan el pronóstico cardiovascular no sólo a corto, también a largo plazo. La utilización temprana y oportuna de la terapia con insulina es una estrategia que podría optimizar los resultados.

Partiendo de la base de estudios del “siglo pasado”, representados por el UKPDS^{23,24} y con la hipótesis de investigación que propone que la mayor reducción del nivel de HbA1c podría ser una estrategia para disminuir aún más la incidencia de eventos cardiovasculares en individuos con diabetes mellitus tipo 2 con más alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerosa, enfermedad cardiovascular aterosclerosa subclínica o enfermedad cardiovascular aterosclerosa clínica. Se diseñaron, desarrollaron, concluyeron y publicaron en el año 2008, tres estudios que han atrapado la atención de los interesados en el tema. Estos estudios son el ACCORD,¹⁷ el ADVANCE¹⁸ y el VADT.¹⁹

En breve, ninguno de ellos demostró, en sus diferentes grupos de estudio, que intentar una reducción intensa (HbA1c meta menor de 6% y lograda entre 6.4 y 6.9%), comparada con la meta convencional (HbA1c meta 7% y lograda entre 7 y 8.4%), determinará un decremento significativo de muerte y eventos cardiovasculares. Aún de mayor trascendencia resultó la interrupción anticipada del estudio ACCORD, justificada por un exceso de mortalidad en el brazo de terapia intensa. Estos hallazgos han

propiciado múltiples análisis de cada uno de los estudios referidos, especialmente para explicar el exceso de mortalidad referido en el estudio ACCORD.^{25,26} (Cuadro 2)

Estudios ACCORD, ASDVSNC y VADT

Meta A1c	< 6 vs 7-7.9%	≤ 6.5 vs local	< 6 vs 7-7.9%
	ACCORD	ADVANCE	VADT
Punto final primario	10251	11140	1791
	IAM+EVC+MCV	Eventos Micro+Macro	IAM+EVC+H+R+M
HR (95% IC)	0.90 (0.78-1.04)	0.90 (0.82-0.98) Total Macro	0.88 (0.74-1.05)
Punto final primario			
HR (95% IC)	01.22 (1.01-1.46)	0.93 (0.83-1.06)	1.07 (0.81-1.42)
Muerte			

Cuadro 2. Resumen de los datos más importantes de los estudios ACCORD, ASDVSNC y VADT. En la línea superior se observan las metas de HbA1c propuestas para los brazos de tratamiento intenso vs convencional; en la línea intermedia, el número de individuos incluidos y los puntos finales primarios de cada estudio; en las dos líneas inferiores se observan los HR para el punto final primario (ninguno de ellos con diferencia significativa a favor de la terapia intensa) y de muerte, la cual en el estudio ACCORD muestra un exceso de riesgo de 22%.

Tomado de: Skyler JS, et al. ADA-ACCF-AHA. Circulation. 2009;119:351-357.

Con independencia de análisis muy puntuales, casi siempre controversiales, las conclusiones más significativas de “el trío” de ensayos terapéuticos referidos, clínicamente relevantes y avalados por la American College of Cardiology Foundation, la American Heart Association y la American Diabetes Association,²⁷ pueden resumirse en el siguiente pentálogo, extraído de la comunicación de consenso publicada el 20 de enero del 2009:

1. La concentración de HbA1c menor de 7% reduce significativamente la incidencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía (DCCT y UKPDS). Recomendación clase I, nivel de evidencia A (ACC-AHA).
2. La concentración de HbA1c menor de 7% reduce significativamente, a largo plazo, la incidencia de enfermedad cardiovascular (DCCT y UKPDS). Es-

pecialmente cuando el tratamiento es óptimo (HbA1c menor de 7%) y se inicia en la fase temprana de la enfermedad. En esta arena, el tratamiento con una meta de HbA1c menor de 6% no demostró ser superior al tratamiento convencional con una meta de HbA1c menor de 7% (ACCORD-ADVANCE-VADT). Recomendación clase IIb, nivel de evidencia A (ACC-AHA).

3. La concentración de HbA1c entre 6 y 7% reduce significativamente la incidencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía (DCCT, UKPDS y ADVANCE). Sin embargo, este régimen se recomienda en individuos jóvenes, con diabetes mellitus de reciente inicio, con bajo riesgo de hipoglucemia (incluye capacidad para el automonitoreo) y sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular. Recomendación clase IIa, nivel de evidencia C (ACC-AHA).
4. La concentración de HbA1c alrededor de 7.5% (7 a 8%) podría ser adecuada, especialmente en individuos viejos, con diabetes mellitus de larga evolución, con riesgo de hipoglucemia (incluye incapacidad para el automonitoreo) y con evidencia clínica de enfermedad cardiovascular (ACCORD). Recomendación clase IIa, nivel de evidencia C (ACC-AHA).
5. La prevención de la enfermedad cardiovascular en el individuo con diabetes mellitus tipo 2, requiere un abordaje multifactorial que incluya la modificación del estilo de vida, el uso de aspirina, el control óptimo de las concentraciones de lípidos, tensión arterial y glucosa (STENO-2).

Sin lugar a duda, el concepto STENO-2²⁰ va más allá de la visión de que la glucosa es la que debe orientar la terapia integral en el enfermo con diabetes mellitus tipo 2. De hecho, estos fundamentos son compartidos por la publicación de consenso AHA-ADA sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular aterosclerosa en el diabético.²⁸

Cuál es el fármaco de elección para el control glucémico

Si existió durante los últimos años una controversia en Medicina, fue aquella sobre “el mejor” grupo farmacológico para el tratamiento de la glucemia en el individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

Están bien establecidos los dos grupos farmacológicos para normalizar la glucemia en el paciente con diabetes mellitus tipo 2.

1. El grupo suplementador de insulina, encabezado por la misma hormona en sus diferentes formas, incluyendo las análogas. Las sulfonilureas que al inhibir con mayor (glimepirida) o menor (glibenclamida) especificidad a los receptores de membrana SUR-1 (canales de K, cuyo cierre se activa por ATP) de la célula beta, provocan el ingreso de calcio y la secreción de insulina. De investigación más reciente, los inhibidores de la enzima Di-Peptidil-Peptidasa IV (IDPP-IV) y los análogos de la incretina GLP-1 “Glucagon-Like-Peptide 1”, ambos con un efecto también secretor de insulina, dependiente de la unión de la incretina o su análogo a su receptor de membrana asociado a proteínas G de la célula beta, amén de otras acciones.²⁸
2. El grupo sensibilizador a la insulina, representado por la metformina, que al activar a la enzima AMP-cinasa en las células del eje metabólico y endoteliales, incrementa la sensibilidad a la insulina. Las glitazonas, especialmente la pioglitazona que al ejercer una acción agonista sobre los receptores nucleares cuya activación estimula la proliferación de peroxisomas o PPARs de los tipos gamma y alfa en las células del eje metabólico, endoteliales y otras, incrementa la sensibilidad a la insulina, amén de otras acciones.²⁸

Dada la existencia de dos grupos farmacológicos y de “dos corrientes” terapéuticas para enfrentar el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, la cual, como ya se comentó es una mezcla de RIS + insuficiencia de la célula beta para la producción de insulina, hay una gran cantidad de ensayos de investigación que tratan de aclarar cuál es la opción farmacológica de elección. Resultado: ningún estudio ha demostrado la superioridad de un régimen farmacológico sobre otro.²⁹

Los algoritmos actuales de tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus tipo 2, como el del binomio ADA-EASD, publicado en el inter de los años 2008-2009,²⁹ guían la decisión farmacológica inicial y su secuencia, por tres criterios (Figura 3):

- a) Nivel de evidencia de eficacia y seguridad en la reducción de HbA1c.
- b) Nivel de HbA1c basal del individuo.
- c) Nivel de evidencia de seguridad cardiovascular. Este punto es vital, especialmente al pensar en dos grupos farmacológicos: las glitazonas que se han asociado con incremento de grado variable en la incidencia de

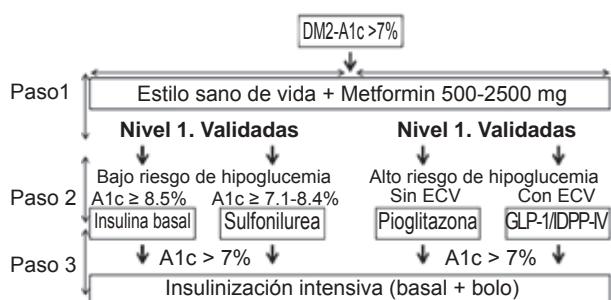


Figura 3. Algoritmo 2008-2009 propuesto por la ADA-EASD para el tratamiento inicial y de seguimiento en DM2. En este algoritmo se sugiere siempre iniciar con estilo de vida sano + Metformin. Posteriormente se privilegian las terapias validadas en cuanto a eficacia y seguridad cardiovascular (nivel 1), cuya selección dependerá del nivel basal de HbA1c. Las terapias en validación (nivel 2) se recomiendan en perfiles muy seleccionados de individuos.

Tomado de Nathan DN, et al. Diabetes Care 2008;31:1-11.

eventos cardiovasculares y los IDPP-IV, así como los análogos del GLP-1, cuya evidencia de seguridad cardiovascular a largo plazo, es aún escasa, si bien está en extensa investigación.

Para dar luz a este controversial tópico, en los individuos con diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular aterosclerosa, se diseñaron dos grandes proyectos en este decenio; el estudio BARI-2D²¹ y el estudio FREEDOM.³⁰ La promesa de ambos estudios es definir cuál es la estrategia dual óptima de tratamiento de la hiperglucemia y de la isquemia miocárdica en el individuo con la dupla diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

Robert Frye, a la cabeza del grupo de investigadores del estudio BARI-2D (en el cual participó México), publicó en *New England Journal of Medicine* el 11 de junio del 2009²¹ los resultados de este trascendente ensayo, el cual da, por ahora, respuestas formales a controversias previas. Sin embargo, es importante considerar que los resultados de estudios en evolución, especialmente el proyecto FREEDOM,³⁰ dirigido por Valentín Fuster, podrán reforzar, complementar o controvertir las conclusiones de BARI-2D.

El objetivo primario del estudio BARI-2D fue la reducción de muerte de cualquier causa y el objetivo secundario la reducción de la combinación de muerte de cualquier causa más infarto miocárdico, más enfermedad vascular cerebral (eventos cardiovasculares mayores).

Las dos hipótesis de investigación de este estudio, cuyo reclutamiento se inició en el año 2001, el seguimiento concluyó en el año 2008 y cuya iniciativa partió de los NIH o National Institutes of Health de Estados Unidos, con apoyo de la industria farmacéutica, fueron las siguientes:

- La primera era que, la revascularización percutánea o quirúrgica, temprana y óptima, sería superior al tratamiento médico de la isquemia miocárdica secundaria a aterosclerosis coronaria.
- La segunda era que el tratamiento farmacológico sensibilizador a la insulina sería superior al tratamiento farmacológico suplementador de insulina, que para ambas estrategias es 7% en la concentración meta de HbA1c.

Resultado general abreviado: ninguna de las dos hipótesis de investigación se cumplió. En otras palabras, la incidencia del objetivo primario y secundario fue similar, independientemente de si el tratamiento de la isquemia miocárdica era la revascularización o la terapia farmacológica, así como si el tratamiento de la hiperglucemias era a través de la sensibilización o de la suplementación de insulina.

Realmente una enseñanza que trascenderá y que por su importancia amerita el siguiente análisis más detallado.

La población del estudio BARI-2D estuvo constituida esencialmente por individuos con diabetes mellitus tipo 2 (confirmada por glucemia o en tratamiento farmacológico y con un tiempo promedio de diabetes mellitus tipo 2 de 10.4 años) y enfermedad cardiovascular aterosclerosa clínicamente estable, caracterizada por estenosis angiográfica coronaria $\geq 50\%$ de alguna arteria coronaria más isquemia miocárdica o bien estenosis angiográfica de alguna arteria coronaria $\geq 70\%$ más angina de pecho, isquemia miocárdica, o ambas, y, por lo tanto, con indicación de revascularización miocárdica. Se realizó de acuerdo con los avances en función del momento de aleatorización de cada individuo al estudio.

El diseño del estudio partió de la asignación no aleatorizada al método de revascularización percutánea o quirúrgica. Asignación abierta que se basó en el criterio del equipo médico-quirúrgico tratante de cada sitio de investigación, a su vez modulado por las recomendaciones vigentes (por ello este estudio no es una comparación de métodos de revascularización es decir, cirugía versus intervención percutánea).

Una vez asignados los individuos con diabetes mellitus tipo 2-enfermedad cardiovascular aterosclerosa al método de revascularización de elección, se realizó la primera aleatorización entre revascularización temprana por el método elegido (cirugía o revascularización percutánea) o tratamiento médico para la isquemia miocárdica.

La segunda aleatorización se realizó en cada uno de los cuatro subgrupos de tratamiento de la isquemia miocárdica: un sub-subgrupo a terapia sensibilizadora y su contraparte a terapia suplementadora. Así, el análisis final incluyó ocho subsubgrupos.

La meta terapéutica para HbA1c fue menor de 7%. Las otras metas “obligatorias”, inspiradas en las guías respectivas,³¹ fueron: colesterol LDL <100 mg/dL, tensión arterial ≤130/80 mmHg, complementadas con instrucción y supervisión acerca de dieta, ejercicio físico y, en su caso, interrupción del tabaquismo.

Tratamiento de la isquemia miocárdica en el individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa

Por su diseño, los resultados del estudio BARI-2D permiten las siguientes conclusiones de gran aplicación clínica:

1. En población con diabetes mellitus tipo 2 de mediana evolución (promedio 10.4 años), la isquemia miocárdica es sintomática en la mayoría de los individuos (82.1%).
2. La angiografía coronaria indicada con base clínica más evidencia de isquemia miocárdica, es el método que define el tipo de revascularización miocárdica. En individuos con obstrucción significativa (>50%) de una o más arterias epicárdicas con isquemia miocárdica correspondiente o angina de pecho (perfil BARI-2D), se pueden hacer las siguientes sugerencias terapéuticas:
 - a) La extensión y la gravedad de la aterosclerosis coronaria es la principal variable para decidir entre revascularización quirúrgica o percutánea. Por lo general, los individuos con obstrucción del tronco izquierdo, de tres o más arterias, con oclusión total de una o más arterias, con revascularización previa o con daño miocárdico moderado-extenso, son aptos para la revascularización quirúrgica.
 - b) Despues de seleccionar el método óptimo de revascularización, cuando se compara la revascularización

temprana (incluyendo quirúrgica más percutánea) con el tratamiento farmacológico óptimo de la isquemia miocárdica, a cinco años de seguimiento, no existen diferencias en mortalidad total, ni en la suma de muerte más infarto miocárdico, más enfermedad vascular cerebral. Sin embargo, deben considerarse varios puntos muy específicos. Primero; a cinco años de la asignación original, 39.7 y 43.3% de los individuos tratados farmacológicamente requieren, por agravamiento de su enfermedad, revascularización quirúrgica o percutánea, respectivamente. Segundo; el subgrupo de individuos seleccionados a revascularización quirúrgica temprana y operados, tuvo mejor pronóstico (estadísticamente significativo) que su contraparte tratada farmacológicamente, aún más, si el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 fue de tipo sensibilizador a insulina. Esta observación no es válida para el subgrupo de individuos seleccionados para revascularización percutánea temprana e intervenidos, en el cual el pronóstico fue similar a su contraparte tratada farmacológicamente, independientemente del tipo de terapia farmacológica de la diabetes mellitus tipo 2. Tercero y corolario; en un individuo con diabetes mellitus tipo 2, isquemia miocárdica y aterosclerosis coronaria grave, caracterizada por uno o varios de los siguientes signos angiográficos: compromiso del tronco izquierdo, obstrucción de tres o más arterias, obstrucción total de una o más arterias, cirugía previa o daño miocárdico moderado-extenso, o ambos, la revascularización quirúrgica temprana complementada con un tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 de tipo sensibilizador a la insulina más tratamiento integral y óptimo de los otros factores de lesión endotelial, es la mejor opción terapéutica. Fuera de este escenario, es decir en individuos con aterosclerosis coronaria leve o moderada, la revascularización quirúrgica o percutánea tempranas, o ambas, ofrecen el mismo pronóstico que el tratamiento farmacológico óptimo de la isquemia miocárdica. Así mismo, fuera de dicho escenario, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con terapia farmacológica sensibilizadora o suplementadora de insulina brinda el mismo pronóstico.

Las premisas previas derivadas del estudio BARI-2D, se cumplen cuando los individuos son tratados en ambien-

tes cardiológicos óptimos, con equipos intervencionistas y quirúrgicos calificados y con el cuidado de llegar en forma obsesiva al control de todos los factores de lesión endotelial ($LDL < 100$ mg, tensión arterial menor de 130/80 mmHg y estilo de vida sano, incluida la abstinencia del tabaquismo).

Sólo así, la posibilidad de los individuos con el perfil BARI-2D de supervivir cinco años es, en promedio, de 88% y de hacerlo libre de eventos cardiovasculares mayores lo es, en promedio, de 77%.

La concordancia de los resultados del estudio BARI-2D, con los de otras importantes investigaciones recientes,^{32,33,34} es una evidencia privilegiada del tratamiento del binomio diabetes mellitus tipo 2-enfermedad cardiovascular aterosclerosa clínicamente estable, con base en la cual es válido hacer las siguientes tres conclusiones, apoyadas por expertos en el tema:³⁵

1. En el individuo con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa, la meta sugerida para el control glucémico oscila entre 6 y 7% de HbA1c. En casos seleccionados podría sugerirse una meta mayor a 7% o menor a 6%. El control óptimo multifactorial debe ser una premisa.^{17-20,27}
2. En el individuo con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa, el esquema farmacológico suplementador de insulina es igual de eficaz que el esquema sensibilizador de insulina en la reducción de muerte y de eventos cardiovasculares mayores. La única excepción es el subgrupo de individuos con aterosclerosis coronaria grave, en el cual el esquema sensibilizador es estadísticamente superior al esquema suplementador. Este último también se asocia con un incremento estadísticamente significativo de hipoglucemia grave, no correlacionada con incremento de mortalidad.^{21,29}
3. En el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa clínicamente estable, con aterosclerosis coronaria e isquemia miocárdica o angina de pecho correspondientes, la estrategia de revascularización temprana (quirúrgica o percutánea) como primer método de tratamiento de la isquemia miocárdica, no es superior al tratamiento farmacológico óptimo de ésta. La única excepción es el subgrupo de pacientes con indicación de revascularización con un patrón de aterosclerosis coronaria grave, en el cual sólo la cirugía temprana es superior al tratamiento farmacológico.^{21,32-35}

Tratamiento del binomio diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa clínicamente inestable (SICA)

Generalidades

La hiperglucemia es un biomarcador de riesgo de morbilidad y mortalidad intra y extra hospitalarias en el individuo con SICA, tanto en quien la diabetes mellitus ya es conocida, como en aquel sin diagnóstico previo de la enfermedad. Incluso, en este último subgrupo, un mismo nivel de hiperglucemia lleva implícito un peor pronóstico que en aquel individuo con diagnóstico conocido de diabetes mellitus.

Si bien existen muchos tópicos de controversia y otros por investigar en esta arena clínica, aquí se presentan los sustentados por evidencia científica.³⁶

Tratamiento de la glucemia en el individuo con enfermedad cardiovascular aterosclerosa inestable (SICA)

El nivel seguro de glucemia en el individuo con un SICA se considera entre 90 y 140 mg/dL. Cifras inferiores o superiores se han asociado con un incremento significativo de la morbilidad y la mortalidad.³⁶ (Figura 4)

Una cifra mayor de 180 mg/dL es una indicación para iniciar tratamiento farmacológico y la insulina es el fármaco de elección para incorporar al individuo en el nivel seguro de glucemia durante la fase aguda del SICA, especialmente durante la estancia en la unidad de cuidados coronarios. La infusión intravenosa continua de alguna insulina análoga de acción ultra-rápida, por ejemplo la glulisina, guiada por un monitoreo glucémico continuo o intermitente de glucosa y potasio, es una estrategia óptima para dicho fin.³⁶

Esta recomendación es avalada por la última publicación de consenso 2009 de la ACCF y la AHA en relación con las guías para el manejo del individuo con SICA tipo infarto miocárdico con elevación del segmento ST.³⁷ Sin embargo, debe resaltarse que aún es un asunto pendiente en investigación la determinación de los umbrales glucémicos y de las estrategias farmacológicas ideales para lograrlos en el individuo con SICA e hiperglucemia.

Una vez transcurrida la fase aguda del SICA, el nivel seguro de glucemia se mantendrá de acuerdo con el estatus global del paciente. Es recomendable hacer una transición progresiva desde la insulinización por infusión intravenosa continua de insulina ultra-rápida, hacia la insulinización por vía subcutánea con insulina de acción intermedia o



Figura 4. Meta-análisis de la relación entre mortalidad hospitalaria y nivel de glucemia en individuos con ECA. Se observa claramente que la zona “segura” se encuentra entre 90 y 140 mg/dl de glucemia promedio, así mismo se observa un incremento de mortalidad con cifras superiores a 140 mg/dl, el cual se exacerba con valores arriba de 180 mg/dl. Finalmente es claro un “fenómeno J” con cifras de glucemia promedio inferiores a 90 mg/dl.

Modificado de Deedwania P et al. Circulation. 2008;117:1610-1619.

basal y finalmente cuando el estado clínico y metabólico lo indique, hacia terapia mixta con insulina intermedia o basal más hipoglucemiantes orales o exclusivamente este último. Sobre todo en los pacientes sin diagnóstico previo de diabetes mellitus, antes del alta hospitalaria se debe establecer el estatus glucémico con la determinación de glucemia basal, HbA1c y, en caso indicado, curva de tolerancia oral a la glucosa. De acuerdo con la evaluación se establecerá el tratamiento normoglucemante correspondiente de acuerdo con las guías revisadas.²⁷

Tratamiento de la isquemia miocárdica en el individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa inestable (SICA)

En el paciente con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la reperfusión primaria es el método de elección. En el sujeto con SICA sin elevación del segmento ST, el tratamiento de la isquemia miocárdica debe basarse en su estado clínico y en los resultados del ECG y de otras variables o biomarcadores que permitan clasificar el nivel o grupo de riesgo (bajo, intermedio o alto) de cada persona. Para ello se han diseñado múltiples sistemas de estratificación, el “TIMI-Risk-Score” es el más utilizado.

Sin entrar en detalles que están fuera del propósito de este artículo, el riesgo (TIMI-Risk-Score) de cada individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa y un SICA normará el tratamiento óptimo de la isquemia miocárdica.^{37,38}

Prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa en el individuo con diabetes mellitus

En forma sucinta a continuación se enumeran los lineamientos preventivos propuestos por la ADA y la AHA para reducir el riesgo de un evento clínico por enfermedad cardiovascular aterosclerosa en el individuo con diabetes mellitus.³¹ En términos generales, estos lineamientos son válidos para prevención primaria y secundaria, en el entendimiento de que el diabético con enfermedad cardiovascular aterosclerosa clínica concomitante, es un sujeto de riesgo muy alto (más de 3% anual), en quien, por ejemplo, la meta sugerida de colesterol-LDL es de menos de 70 mg/dL, amén de otras consideraciones muy puntuales, especialmente en el individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa y SICA.

En el a,b,c de la prevención de enfermedad cardiovascular aterosclerosa en el individuo con diabetes mellitus, deben considerarse:

- Estratificación del riesgo cardiovascular. Independientemente del diagnóstico de diabetes mellitus, que impone un riesgo alto (más de 2% anual), con un propósito terapéutico, es importante determinar en cada individuo el nivel exacto de riesgo cardiovascular y las variables que lo determinan.
- Modificación del estilo de vida. El control del peso corporal, la dieta y el ejercicio físico son los tres fundamentos del estilo de vida en el individuo con diabetes mellitus.
- Control de la presión arterial. Las metas sugeridas de tensión arterial sistólica y diastólica en el individuo con diabetes mellitus son menores de 130 y menores de 80 mmHg, respectivamente. La combinación de estilo de vida más terapia farmacológica es la estrategia sugerida y los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona son los fármacos de primera elección.
- Control de los lípidos sanguíneos. Las metas sugeridas de lípidos sanguíneos son: colesterol-LDL menor de 100 mg/dL, colesterol no-HDL menor de 130 mg/dL (medirlo cuando el nivel de triglicéridos sea >200 mg/dL), colesterol HDL en mujer más de 50 mg/dL, en hombre más de 40 mg/dL y triglicéridos menores de 150 mg/dL. Las estatinas son los fármacos de elección para la reducción del colesterol-LDL y los fibratos, especialmente el fenofibrato y la niacina lo son para la reducción del colesterol no-HDL.

- o los triglicéridos, o ambos, y el incremento del colesterol-HDL, respectivamente.
- e) Terapia anti-tabaco.
- f) Terapia anti-plaquetaria. Se sugiere el empleo de aspirina a dosis entre 75 y 162 mg/día en individuos mayores de 40 años de edad con diabetes mellitus y algún otro factor de riesgo cardiovascular. La intolerancia gástrica a la aspirina o la alergia a la misma podrían sugerir la indicación de otro antiplaquetario.
- g) Control de la glucosa.

REFERENCIAS

- Levenson JW, Skerrett PJ, Gaziano JM, Reducing the global burden of cardiovascular disease: The role of risk factors. *Prev Cardiol* 2002;5:188-199.
- Cardiovascular Disease: WHO: <http://www.who.int/cvd/Cardio-Broch.pdf> 2002
- Velásquez O, Rosas M, Lara A, et al. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no trasmitibles y factores de riesgo cardiovascular en México: resultados finales de la ENSA 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:62-77.
- Fanghanel G, Velásquez-Monroy O, Lara A, Sánchez-Reyes L, et al. Epidemiología cardiovascular en México. Estudio comparativo entre datos Nacional y una población cautiva de Trabajadores en el Distrito Federal. *Diabetes Hoy* 2004;5:1252-1261.
- Fanghanel G, Sánchez-Reyes L. Complicaciones macrovasculares en la diabetes tipo 2 y su relación con el riesgo cardiovascular. SAM Diabetes Libro 4. México: Intersistemas, 2008.
- Goraya T, Leibson C, Palumbo P. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus. A population based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:946-953.
- Rosner-Preis S, Hwang Shih-Jen, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728-1735.
- Rosner-Preis S, Pencina MJ, Hwang Shih-Jen, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;120:212-220.
- Olaiz G. ENSANUT 2006. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México 2006.
- Morales E. Endocrinología. Síndrome metabólico, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica. Análisis integrado de los fundamentos, el diagnóstico y el tratamiento. 1^a ed. Aguascalientes: Rupestre, 2005;p:89-162.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444:860-866.
- Morales E. Atlas de riesgo cardio metabólico total. De la obesidad hacia la aterotrombosis a través de la metainflamación. Aguascalientes: Atheros, 2009;p:15-50.
- McGill, McMahan A, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21th century. Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation* 2008;117:1216-1227.
- Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2009;119:382-389.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
- Schramm TK, Gislason GH, Kober L, et al. Diabetic patients requiring glucose-lowering therapy and non diabetics with prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk. A population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008; 117:1945-1954.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emmanuel N et al for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
- 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.
- The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-2515.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with sulfonylureas and insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS-34). *Lancet* 1998;352:854-865.
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen years mortality in Coronary Drug Project patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-1255.
- Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trial. Editorial. *N Engl J Med* 2008;358:2630-2633.
- Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. Editorial. *N Engl J Med* 2008;358:2633-2635.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VADT diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:351-357.

28. Morales E. Atlas de riesgo cardio metabólico total. De la obesidad hacia la aterotrombosis a través de la metainflamación. 1^a ed. Aguascalientes: Atheros, 2009;p:94-108.
29. Nathan DN, Buse JB, Davidson MB, et al. Consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD). Manejo de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: algoritmo de consenso para el comienzo y los ajustes de la terapia. *Diabetes Care* 2008;31:1-11.
30. [www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00086450 \(FREEDOM\)](http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00086450).
31. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris L, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114-126.
32. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1600-1606.
33. Hlatky MA, Boothroyd DB, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multi-vessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190-1197.
34. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous intervention vs coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-972.
35. Boden WE, Taggart DP. Diabetes with coronary disease. A moving target amid evolving therapies? Editorial. *N Engl J Med* 2009;360:2570-2572.
36. Deedwania P, Kosiborod M, Barret E, et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2008;117:1610-1619.
37. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with SR-elevation myocardial infarction and a ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). *Circulation* 2009;120:2271-2306.
38. Ryan RJ, Cannon CP, Gibler WB. Non ST elevation ACS in the emergency department. Critical pathways in cardiovascular medicine. 2th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2007;p:27-38.