

Tratamiento de pacientes con angina y diabetes tipo 2

Dimitrios N. Tziakas, MD, PhD, FESC, FAHA

Profesor Asist. de Cardiología

Facultad de Medicina, Democritus University of Thrace

Alexandroupolis, Grecia

1. Introducción

La prevalencia de coronariopatía se eleva desde 2-4% en la población general a 55% en los pacientes con diabetes mellitus (DM) (1). La diabetes también representa un factor de riesgo independiente para los eventos cardiovasculares en hombres y mujeres, en estados pre-diabéticos y en pacientes con obesidad y síndrome metabólico (2) y estos eventos se asocian con mortalidad y morbilidad aumentadas (1). Como las causas cardiovasculares son responsables del 80% de la mortalidad en pacientes con DM, debe enfatizarse el diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo para esta población (3).

2. Consideración de aspectos específicos de coronariopatía en pacientes con diabetes mellitus

En primer lugar, las evidencias en la literatura sugieren que en comparación con los sujetos no diabéticos, los diabéticos típicamente tienen coronariopatías más severas (mayor grado de estenosis luminal), más difusas (que afectan a más de una y más segmentos distales de los vasos coronarios), calcificaciones coronarias más extensas, una prevalencia mayor de enfermedad de tronco y menor circulación colateral (Tabla 1) (4). En segundo lugar, las manifestaciones clínicas de coronariopatía en sujetos diabéticos son similares a los pacientes no diabéticos, con angina, IM e insuficiencia coronaria como las más prominentes, pero los síntomas tienden a ocurrir en una etapa más precoz en los pacientes diabéticos. Generalmente se acepta que la prevalencia de isquemia asintomática es mayor en pacientes con diabetes (5) principalmente por disfunción autonómica (1,4). Sin embargo, por una variación considerable de los criterios de inclusión/exclusión y también en pruebas de *screening* empleadas en estudios hasta la

fecha, resulta algo difícil calcular con precisión la frecuencia aumentada de isquemia silente (6).

Además, una asociación de diferentes factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, obesidad central, resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia, enfermedad renal y microalbuminuria, se encuentran con frecuencia en pacientes con diabetes (Tabla 1) (7).

Tabla 1. Características de coronariopatía en pacientes con diabetes**mellitus tipo 2****Angiográficas**

- Enfermedad difusa y distal
- Enfermedad más extensa y severa
- Vasos coronarios de diámetro pequeño
- Enfermedad de múltiples vasos
- Enfermedad de tronco
- Red colateral coronaria pobre
- Calcificación coronaria extensa

Clínicas

- Isquemia silente
 - Obesidad
 - Resistencia a la insulina, hiperglucemia
 - Dislipidemia
 - Hipertensión arterial
 - Insuficiencia renal, microalbuminuria
-

3. Evaluación de coronariopatía

La Asociación Americana de Diabetes recomienda una evaluación anual de los factores de riesgo de coronariopatía, incluyendo historia de síntomas de angina, ECG de 12 derivaciones y evaluación de dislipidemia e hipertensión (Tabla 2) (8).

Tabla 2. Recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes para**una evaluación anual del riesgo de coronariopatía**

- Historia detallada de síntomas de angina
 - ECG de 12 derivaciones
 - Medición de tensión arterial
 - Lípidos en sangre (total-, LDL-, HDL-colesterol, triglicéridos)
-

HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad.

Entre los candidatos para la prueba de esfuerzo cardíaca diagnóstica se incluyen aquellos con: 1) síntomas cardíacos típicos o atípicos, y 2) ECG de reposo anormal (8).

La evaluación cardíaca de isquemia sintomática y pacientes diabéticos debe, en general,

ser paralela a la de los sujetos no diabéticos, con indicaciones similares de prueba de esfuerzo, prueba de perfusión miocárdica, ecocardiografía de esfuerzo y arteriografía coronaria (5).

Sin embargo, hay un creciente interés en el uso de rastreo de perfusión miocárdica y otras técnicas para detectar isquemia en individuos diabéticos asintomáticos (6). Los estudios han demostrado que un porcentaje significativo de pacientes con diabetes que no tienen síntomas de coronariopatía, tienen pruebas de esfuerzo anormales, por ECG o eco e imágenes por perfusión de radionucleótidos (9). Se ha propuesto previamente hacer un *screening* en aquellos con dos o más factores adicionales de riesgo cardíaco. Sin embargo, probablemente esto incluya a la gran mayoría de pacientes con DM y también se ha sugerido que los factores de riesgo cardíaco convencionales no ayudaron a identificar aquellos pacientes con imágenes de perfusión anormal (10). Además, no hay evidencias actuales de que tal prueba en los pacientes asintomáticos con factores de riesgo mejore los resultados o resulten en un mejor uso de los tratamientos (11).

Según la Asociación Americana de Diabetes, entre los pacientes asintomáticos con DM candidatos para una prueba de esfuerzo cardíaco de *screening*, se incluyen aquellos con: 1) historia de enfermedad oclusiva periférica o carotídea, y 2) estilo de vida sedentario, edad > 35 años, y plan de comenzar un programa vigoroso de ejercicios (9). En una revisión reciente, se sugirió un *screening* para enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos asintomáticos con 55 años o más, y aquellos con 2 o más de las siguientes características: hiperlipidemia, hipertensión, fumadores, historia familiar de coronariopatía prematura, microalbuminuria y retinopatía progresiva (1). Por lo tanto, el *screening* de los pacientes asintomáticos con DM para buscar la presencia de coronariopatía, aun es controvertido (8,9).

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de coronariopatía, la prueba de esfuerzo ofrece información pronóstica útil puesto que es una herramienta valiosa con respecto a la estratificación de riesgo. La información obtenida con ella, es válida por aproximadamente 1-2 años (12).

4. Tratamiento médico

Las terapias convencionales para la enfermedad coronaria con nitratos, β -bloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, estatinas, agentes antiplaquetarios, tienen indicaciones similares en pacientes diabéticos y no diabéticos (1,4,5) (Tabla 3).

4.1 Recomendaciones de comportamiento y estilo de vida

Hay evidencias de que los cambios en el estilo de vida a largo plazo, incluyendo la dieta, bajar de peso, dejar de fumar y realizar ejercicios aeróbicos, resultan críticos en los pacientes con DM y coronariopatías (1).

Las estrategias actuales para una atención óptima de los pacientes con diabetes mellitus e implementar las modificaciones del estilo de vida mencionadas antes (1,9) incluyen esfuerzos vigorosos y persistentes.

4.2 Control de glucemia

Ahora hay evidencias abundantes disponibles de que el mantenimiento a largo plazo de los niveles casi normales de glucosa en sangre protege a los pacientes con diabetes y reduce sustancialmente las complicaciones y la mortalidad en la diabetes tipo 1 y 2 (3,5). El objetivo de la terapia farmacológica anti-diabética es asegurar un control glucémico óptimo (mantener un valor de hemoglobina glicosilada de <7%) (9) a pesar de no haber un umbral específico para la glucemia en relación con el riesgo cardiovascular (1). De este modo, el control glucémico óptimo debe ser un objetivo claro en los pacientes diabéticos, no sólo para la prevención de eventos microvasculares, sino macrovasculares también (1,4).

Hay aun una falta de certeza sobre la mejor estrategia para lograr el control glucémico en los pacientes diabéticos con coronariopatía (1). Además no resulta claro aun si las drogas que ofrecen insulina, como la insulina y las sulfonilúreas, son más efectivas en la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular que los sensibilizadores a la insulina, como la metformina y las glitazonas; aunque las últimas deben administrarse en forma cautelosa en los pacientes con coronariopatías para evitar insuficiencia cardíaca. Estas cuestiones se están examinando en ensayos randomizados en curso (1).

4.3 Terapia anti-anginosa

β-bloqueantes

Los β-bloqueantes son, aunque esto es discutible, la clase más efectiva de medicamentos anti-anginosos y son la terapia fundamental para suprimir la isquemia silente. Estos agentes reducen la duración y frecuencia de los episodios anginosos, silentes o no, más que ninguna otra clase de drogas anti-anginosas (13). Los resultados de ensayos agrupados de β-bloqueantes administrados tempranamente luego de un infarto de miocardio, han demostrado un 37% de reducción de la mortalidad en la

diabetes, en comparación con el 13% en todos los pacientes tratados (14). Estas drogas también fueron efectivas en la reducción de la mortalidad a largo plazo (14,15). Además se ha demostrado que el uso de β -bloqueantes ofrece reducciones considerables en la mortalidad por todas las causas, muerte súbita y re-infarto no fatal en los pacientes con DM (16).

Hay ciertas inquietudes con respecto a la terapia con β -bloqueantes. Por ejemplo, estos agentes pueden prolongar un episodio de hipoglucemia, y enmascarar la taquicardia que es característica del estado hipoglucémico (17). Los beta-bloqueantes pueden disminuir la sensibilidad a la insulina y desregular el control glucémico (17). Además pueden empeorar la dislipidemia, aumentando los triglicéridos y disminuyendo los niveles de colesterol HDL, y aumentar la resistencia vascular periférica y tener efectos de deterioro sobre el flujo sanguíneo renal (17).

A pesar de estas inquietudes, los beneficios de la terapia β -bloqueante en la reducción de los índices de re-infarto y mortalidad, claramente pesan más que los riesgos, especialmente en pacientes con diabetes. En consecuencia, la terapia con β -bloqueantes a largo plazo debe iniciarse en todos los pacientes post-infarto e isquémicos con diabetes mellitus sin ninguna contraindicación. El tratamiento debe comenzarse tan pronto como sea posible y se continuará indefinidamente (16).

Bloqueantes de los canales de calcio

Los bloqueantes del canal de calcio (BCC) también son una farmacoterapia anti-anginosa efectiva en los pacientes diabéticos y estos agentes no afectan en forma adversa el control glucémico o el perfil lipídico. En forma similar a los β -bloqueantes, los BCC reducen la duración y la frecuencia de isquemia silente o no silente. Esta clase de medicamentos puede prescribirse cuando se ha logrado el efecto máximo de los β -bloqueantes o cuando los β -bloqueantes se contraindican o no se toleran bien. Los datos del registro BIP (Prevención de Infarto con Bezafibrato), que mostraron una ventaja en la supervivencia con los β -bloqueantes, no hallaron un efecto positivo o negativo sobre la mortalidad en los pacientes diabéticos que recibían BCC (15).

Nitratos

Los nitratos, por las vías oral o transdérmica, también son terapias anti-anginosas efectivas en los pacientes con diabetes (18). Pueden emplearse cuando la supresión deseable de isquemia no se logra solamente con β -bloqueantes. El efecto del uso

crónico de nitratos está limitado por la tolerancia, que puede ser mayor en pacientes con diabetes (19). Esta limitación puede superarse al permitir un período diario de 8 a 10 horas libres de nitratos.

4.4 Control de tensión arterial

El tratamiento actual anti-hipertensivo tiene como objetivo <130 mmHg para la tensión arterial sistólica y <80 mmHg para la diastólica (9).

Un éxito similar en la disminución de los eventos cardiovasculares se ha logrado mediante el tratamiento agresivo de hipertensión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con medicamentos como β -bloqueantes, BCC, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos y bloqueantes del receptor de angiotensina II (20).

De este modo, el énfasis principal debe ser primero alcanzar una tensión arterial adecuada en pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, los IECA tienen un beneficio adicional sobre el índice de progresión de proteinuria y la función renal que es independiente de los cambios en la tensión arterial, la duración del tratamiento o la etapa de la nefropatía (21) y son por lo tanto preferibles para la protección renal en personas diabéticas con nefropatía. Además, los IECA se indican en pacientes diabéticos con enfermedad vascular probada (22).

Según la Asociación Americana de Diabetes, los IECA y los bloqueantes del receptor de angiotensina se recomiendan como terapia de primera línea junto con los BCC de actuación prolongada (1,9). Los β -bloqueantes cardioselectivos y los agentes diuréticos tiazídicos deben tratarse como terapia antihipertensiva de segunda línea en la DM (1,9).

4.5 Tratar las anormalidades lipídicas

Los múltiples ensayos sobre disminución del nivel de lípidos con terapia de estatinas y fibratos en la prevención primaria y secundaria, han demostrado un marcado beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (20).

La terapia de disminución de lípidos se recomienda para los pacientes diabéticos >40 años o sujetos >40 años con factores de riesgo adicionales (1,9). Las recomendaciones recientes de la Asociación Americana de Diabetes estipulan un objetivo de nivel de colesterol LDL de menos de 100 mg/dl, un objetivo de nivel de colesterol HDL de más de 40 mg/dl (en mujeres 10 mg/dl más podría ser apropiado) y un objetivo de nivel de triglicéridos de menos de 150 mg/dl para todos los pacientes diabéticos (9).

Las guías NCEP ATP III (Panel III para el Tratamiento de Adultos y Programa Nacional de Educación sobre Colesterol) recomiendan disminuir los objetivos de LDL-C en pacientes que sufren DM y coronariopatía en comparación con aquellos que sufren DM solamente (24). Según las guías mencionadas, resulta razonable tener como objetivo un LDL-C de 70 mg/dl (23).

4.6 Terapia antiplaquetaria

Aspirina

Varios estudios han demostrado el valor de la terapia con aspirina en pacientes diabéticos. El Estudio de Tratamiento Precoz de Retinopatía Diabética demostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo de infarto de miocardio (IM) en pacientes que tomaban aspirina, en comparación con los que no usaban aspirina (24). Este estudio involucró a 5.000 pacientes diabéticos y el riesgo relativo de IM asociado con el uso de aspirina fue 0,83 (24). La Colaboración de Ensayistas de Antitrombosis (*The Antithrombotic Trialists' Collaboration*) realizó un meta-análisis de 287 ensayos clínicos, en los que 135.000 pacientes (10% con diabetes) se randomizaron a recibir un agente antiplaquetario o placebo (25). Este meta-análisis mostró que la aspirina redujo significativamente el riesgo de IM, ACV y otras complicaciones isquémicas en comparación con el placebo; los beneficios fueron particularmente evidentes en pacientes con diabetes (índice de eventos vasculares 18,5% vs 22,3% en grupos con aspirina y placebo, respectivamente) (25). En el Estudio de Prevención de Infarto con Bezafibrato, un beneficio absoluto mayor del tratamiento con aspirina se observó en pacientes con diabetes, en comparación con los pacientes sin diabetes (la aspirina redujo la mortalidad por todas las causas de 13,4% a 9,3% en pacientes sin diabetes y de 26,2% a 18,4% en pacientes con diabetes) (26). La incidencia de IM entre los sujetos diabéticos en el Estudio de Salud de Médicos fue 4% en el grupo con aspirina en comparación con 10,1% en el grupo con placebo (27). Esto se tradujo en un riesgo relativo mayor de IM de 0,39 en pacientes diabéticos tratados con aspirina (27).

Las dosis diarias de aspirina que varían de 75 a 325 mg tienen el mismo efecto beneficioso; dosis > 325 mg puede asociarse con una incidencia mayor de hemorragia, principalmente en el tracto gastrointestinal (25). De este modo, la aspirina debe comenzarse en una dosis de 160 a 325 mg durante los primeros minutos de sospecha de síndrome coronario agudo y continuarse indefinidamente en una dosis de 75 a 325 mg diarios. Las Guías de la Asociación Americana de Diabetes sugieren terapia con

aspirina (75-162 mg/día) como estrategia de prevención secundaria en aquellos con diabetes con historia de enfermedad cardiovascular (9). Las personas con alergia a la aspirina, tendencia a la hemorragia, que reciben terapia anticoagulante, hemorragia gastrointestinal reciente y enfermedad hepática clínicamente activa, no son candidatos para la terapia con aspirina.

Otros agentes antiplaquetarios pueden ser una alternativa razonable para tales pacientes (9). Como una estrategia de prevención primaria, se recomienda el uso de terapia con aspirina (75-162 mg/día) en aquellos pacientes con: diabetes tipo 2/tipo 1 en riesgo cardiovascular aumentado, incluyendo aquellos que son >40 años o que tienen factores de riesgo adicionales (historia familiar de coronariopatía, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria) (9).

Clopidogrel

Los pacientes diabéticos tratados con aspirina parecen beneficiarse con la terapia, pero parecen beneficiarse más con un tratamiento de anti-agregación plaquetaria más potente.

El ensayo CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirina en Pacientes en Riesgo de Eventos Isquémicos) reclutó a más de 4.000 pacientes con diabetes que habían tenido un evento isquémico reciente (28). Este ensayo mostró que, en comparación con el uso de aspirina, la terapia con clopidogrel puede reducir significativamente el riesgo de IAM en un 19% (28). Los resultados del ensayo posterior CURE (Clopidogrel en Angina Inestable para Evitar Eventos Recurrentes) demostró que en los pacientes diabéticos, el uso de clopidogrel más aspirina se asoció con un índice de eventos de muerte compuesta por causas cardiovasculares, IM no fatal y ACV de 14,2% en comparación con un 16,7% de pacientes diabéticos que recibieron solamente aspirina (29). Estos estudios sugieren que los pacientes diabéticos tienen un índice alto de eventos vasculares, en los que la activación plaquetaria puede tener un rol y que la inhibición plaquetaria dual a corto y largo plazo con aspirina y clopidogrel ofrece un beneficio significativo. Las Guías de la Asociación Americana de Diabetes establecen que se ha demostrado que el clopidogrel reduce los índices de muerte cardiovascular en los individuos diabéticos. La terapia auxiliar debe considerarse en pacientes con un riesgo muy alto, es decir aquellos con coronariopatía severa y progresiva, o como terapia alternativa en los pacientes intolerantes a la aspirina (9).

Tabla 3. Tratamiento médico de la coronariopatía estable en pacientes diabéticos

Recomendaciones de comportamiento y estilo de vida

- Dieta
- Bajar de peso a largo plazo
- Dejar de fumar
- Ejercicio aeróbico

Terapia anti-anginosa

- β -bloqueantes
- Bloqueantes del canal de calcio
- Nitratos

Control glucémico

- Insulina
- Sulfonilúreas
- Metformina
- Sensibilizadores a la insulina

Control de tensión arterial

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Bloqueantes del receptor de angiotensina
- Bloqueantes del canal de calcio
- β -bloqueantes
- Diuréticos

Tratar la dislipidemia

- Estatinas
- Fibratos

Terapia anti-plaquetaria

- Aspirina
 - Clopidogrel
-

5. Revascularización

Independiente del porcentaje de pacientes diabéticos que se someten a procedimientos de revascularización como cirugía de revascularización coronaria o intervención coronaria percutánea (ICP), su desempeño es mucho peor luego de los dos tipos de revascularización en comparación con aquellos sin diabetes (30). Hay una morbilidad y mortalidad aumentada preoperatoria o a largo plazo, así como una carga mayor de enfermedad del injerto venoso en pacientes diabéticos que se someten a revascularización coronaria (4,31,32). En forma similar, los pacientes con DM que se someten a ICP tienen una sobrevida peor a largo plazo e índices más altos de revascularización por restenosis del vaso blanco (4,31,32). Además, un reciente meta-análisis de 2.950 pacientes con coronariopatía estable en 11 ensayos, muestra que la ICP no ofrece beneficios sobre la terapia médica (33).

La selección de qué estrategia de revascularización es óptima en el contexto de la diabetes mellitus aun resulta controvertida. A pesar una reducción marcada de índices de restenosis con el uso de stents de metal sin recubrimiento en comparación con la angioplastia con balón, el resultado para los pacientes diabéticos es aun peor luego de ICP que luego de cirugía de revascularización coronaria (31,32). Incluso en la era actual de los stents liberadores de drogas, la diabetes mellitus es también un predictor de restenosis (31,32). Las guías ACC/AHA para la ICP indican que la efectividad de la ICP en pacientes diabéticos con coronariopatía de múltiples vasos, estable o inestable (incluyendo la arteria descendente anterior izquierda proximal), actualmente no está respaldada por evidencias bien establecidas y tiene una recomendación de II/b (C) (34). Se espera que los resultados de los ensayos clínicos en curso, controlados y randomizados, con un contexto clínico de diabetes mellitus como su objetivo, clarifiquen aun más el problema controvertido de seleccionar la estrategia óptima de revascularización en los pacientes diabéticos con coronariopatía.

Conclusiones

Los pacientes con diabetes y coronariopatía establecida tienen un pronóstico marcadamente malo. El tratamiento óptimo de estos pacientes requiere un enfoque multifactorial integral para evitar las complicaciones macrovasculares y microvasculares. Independientemente de la presentación clínica, el tratamiento farmacológico a largo plazo de pacientes con diabetes mellitus y coronariopatía estable debe incluir aspirina y/o clopidogrel, inhibidores ECA, β -bloqueantes y agentes que

disminuyen los lípidos (estatinas y/o fibratos) (1,4,16,35). También se ha demostrado que el control glucémico es efectivo en la disminución a largo plazo de la mortalidad (1,4,16,35).

Sin embargo, muchas de estas terapias que salvan la vida, no se utilizan lo suficiente en pacientes con diabetes por una concepción errónea de que sus efectos adversos potenciales pueden pesar más que sus beneficios (1,4,16,35).

Puesto que una proporción considerable de las evidencias existentes con respecto al tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus y coronariopatía se deriva de un análisis retrospectivo de subgrupos, los ensayos clínicos randomizados y prospectivos son necesarios para investigar nuevas estrategias de tratamiento (35).

Referencias

1. Berry C, Tardif J-C, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes. Part I Recent advances in prevention and noninvasive management. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:631-642
2. Lteif AA, Mather KJ, Clark CM. Diabetes and heart disease an evidence driven guide to risk factors management in diabetes. *Cardiol Rev* 2003;11:262-274
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853
4. Hammoud T, Tanguay J-F, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: Therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:355-365
5. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Leiria JM, Pepper, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K. 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

6. Young LH, Jose P, Chyun D. Diagnosis of CAD in patients with diabetes: who to evaluate. *Curr Diab Rep* 2003;3:19–27

7. Grundy SM, Howard B, Smith S, Eckel RH, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Executive Summary Conference Proceeding for Healthcare Professionals from a special writing group of American Heart Association. *Circulation* 2002;105:2231-2239

8. Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. *Eur Heart J* Published online ahead of print August 8, 2005; doi:10.1093/eurheartj/ehi441

9. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29: S4–S42.

10. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE, Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators: Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27;1954–1961

11. US Preventive Services Task Force: Screening for coronary heart disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004;140:569–572

12. Iskandrian As, Chae SC, Heo J, [Stanberry CD](#), [Wasserleben V](#), [Cave V](#). Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 665–670

13. Tabibiazar R, Edelman SV. Silent ischemia in people with diabetes: a condition that must be heard- Practical pointers. Clin Diabetes 2003; 21: 5–9
14. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. Ann Intern Med 1995;123:358-367
15. Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, [Shotan A](#), [Mandelzweig L](#), [Goldbourt U](#), [Behar S](#). Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Am J Cardiol 1996;77:1273-1277
16. Klein L, Gheorghide M. Management of the patient with diabetes mellitus and myocardial infarction: Clinical trials update. Am J Med 2004;116:47S–63S
17. Bell DS. Advantages of a third-generation beta-blocker in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2004;93:49B-52B
18. Webster MW, Scott RS. What cardiologists need to know about diabetes. Lancet 1997;350(suppl I): 23–28
19. McVeigh G, Brennan G, Hayes R, [Johnston D](#). Primary nitrate tolerance in diabetes mellitus. Diabetologia 1994;37:115–117.
20. Zarich SW. Treating the diabetic patient: Appropriate care for glycaemic control and cardiovascular risk factors. Rev Cardiovasc Med 2003; 4(suppl 6): S19–S28
21. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, [Liao M](#), [Keane WF](#). Effect of antihypertensive therapy on the kidneys in patients with diabetes: a meta-regression analysis. Ann Intern Med 1993; 118: 129–138
22. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes

mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259

23. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, [Brewer HB Jr](#), [Clark LT](#), [Hunninghake DB](#), [Pasternak RC](#), [Smith SC Jr](#), [Stone NJ](#); [National Heart, Lung, and Blood Institute](#); [American College of Cardiology Foundation](#); [American Heart Association](#). Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–39

24. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; 268: 1292–1300

25. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86

26. Harpaz D, Gottlieb S, Grafft E, [Boyko V](#), [Kishon Y](#), [Behar S](#). for the Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. *Am J Med* 1998; 105: 494-499

27. Bohannon NJV. Coronary artery disease and diabetes. *Postgrad Med* 1999; 105: 66–80

28. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339

29. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, [Chrolavicius S](#), [Tognoni G](#), [Fox KK](#); [Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators](#).

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

30. Smith SC, Faxon D, Cascio W, [Schaff H](#), [Gardner T](#), [Jacobs A](#), [Nissen S](#), [Stouffer R](#). Diabetes and cardiovascular disease writing group IV: revascularization in diabetic patients. *Circulation* 2002;105:e165-e169

31. Berry C, Tardif J-C, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes. Part II: recent advances in coronary revascularizations. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:643-656

32. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005;293:1501-508

33. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-2912

34. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, [Jacobs AK](#), [Kern MJ](#), [King SB 3rd](#), [Morrison DA](#), [O'neill WW](#), [Schaff HV](#), [Whitlow PL](#), [Williams DO](#), [Antman EM](#), [Smith SC Jr](#), [Adams CD](#), [Anderson JL](#), [Faxon DP](#), [Fuster V](#), [Halperin JL](#), [Hiratzka LF](#), [Hunt SA](#), [Jacobs AK](#), [Nishimura R](#), [Ornato JP](#), [Page RL](#), [Riegel B](#); [American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines](#); [ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention](#). ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention –summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:216-235

35. Kaski JC, Tziakas DN, Chalikias GK. Medical management of the diabetic patient with coronary artery disease. In *Diabetes and Cardiovascular Disease*, Ed. Rosano GMC Rosano Wolters Kluwer Health eds Abingdon, UK, 2005 p57-

69