



O QUE O CARDIOLOGISTA DEVE SABER SOBRE DIABETES: INVESTIR NO CAPITAL VASCULAR

Diabetes e síndromes coronárias agudas: uma abordagem prática

Pedro Monteiro^{a,b,*}, Sílvia Monteiro^b, Francisco Gonçalves^b, Mariano Pêgo^b

^aFaculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^bServiço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

PALAVRAS-CHAVE

Síndromes coronárias agudas;
Diabetes *mellitus*;
Diagnóstico;
Prognóstico

Resumo A diabetes *mellitus* tipo 2 é actualmente reconhecida como um importante factor de risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular, particularmente em doentes admitidos com síndromes coronárias agudas (SCA). Apesar dos recentes avanços do diagnóstico, estratificação de risco e tratamento destas entidades clínicas, a sua associação no mesmo doente continua a representar um prognóstico sombrio. O objectivo deste artigo é sistematizar a caracterização e abordagem da diabetes no contexto das SCA, em termos de diagnóstico, estratificação de risco e prognóstico a curto e longo prazo, visando desta forma contribuir para a disseminação das boas práticas clínicas na abordagem da diabetes no âmbito das SCA.

A diabetes é importante factor de risco cardiovascular, sendo os diabéticos uma relevante população no contexto das SCA. Estratégias como a revascularização precoce e completa, o recurso à insulino-terapia intensiva aguda, à realização sistemática de PTGO em doentes sem diagnóstico prévio de diabetes e um enfoque particular na identificação e mitigação de comorbilidades e factores de risco, complementados por uma terapêutica antidiabética, antitrombótica e anti-iscémica optimizadas e o recurso frequente à reabilitação cardíaca e à promoção multidisciplinar da *compliance* terapêutica e de estilos de vida saudáveis são traves mestras de uma estratégia bem sucedida para a optimização do prognóstico das SCA no contexto de diabetes.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Acute coronary syndromes;
Diabetes;
Diagnosis;
Outcome

Diabetes and acute coronary syndromes: a practical approach

Abstract Type 2 diabetes is currently recognized as an important risk factor for cardiovascular morbidity and mortality, particularly in patients admitted with acute coronary syndromes (ACS). The aim of this paper is to characterize, in a systematic way, how to approach diabetes and ACS, regarding prognosis, risk stratification and short and long-term prognosis, therefore contributing to improve good clinical practices regarding diabetes and ACS.

Diabetes is an important cardiovascular risk factor, being diabetics an important ACS subpopulation. A comprehensive diabetes and ACS management, including early and complete

revascularization, systematic OGTT performance in patients lacking a previous diagnosis of diabetes and a particular focus on identifying and decreasing comorbidities and risk factors, as well as in optimizing antidiabetic, antithrombotic and anti-ischemic medication, using cardiac rehabilitation and the multidisciplinary promotion of therapeutic compliance and healthy lifestyles are key factors in a successful strategy to optimize prognosis of ACS in diabetics.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 é uma doença de prevalência crescente, pensando-se que no ano 2025 atingirá 5,4% de toda a população adulta mundial¹.

Os estados hiperglicémicos e, em particular, a DM tipo 2, são hoje reconhecidos como importantes factores de risco para morbilidade e mortalidade cardiovascular (MCV)^{2,3}. De facto, demonstrou-se que os doentes diabéticos apresentam duas a quatro vezes maior risco de desenvolver um evento coronário adverso *major* (morte, re-enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, choque cardiogénico, edema pulmonar, paragem cardíaca ou arritmias auriculares)⁴ quando comparados com indivíduos não diabéticos⁵⁻⁸. Foi também demonstrado que a probabilidade de um indivíduo diabético sem história anterior de doença coronária ser admitido devido a uma síndrome coronária aguda (SCA) é semelhante à verificada em doentes não diabéticos mas com história anterior de doença coronária². Este conjunto de dados levou à consolidação da noção de diabetes como equivalente de doença coronária; em face disso, o doente diabético, no que respeita ao risco cardiovascular, é habitualmente considerado em prevenção secundária, mesmo que nunca tenha tido um evento vascular.

A nível prognóstico, trabalhos anteriores demonstraram que os doentes diabéticos admitidos por qualquer condição clínica pertencente ao largo espectro de SCA (angina instável, enfarte do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST e enfarte do miocárdio sem supra desnivelamento do segmento ST) apresentam pior prognóstico intrahospitalar quando comparados com doentes não diabéticos admitidos nas mesmas condições^{9,10}. No mesmo sentido, demonstrou-se que a manutenção de níveis normais e estáveis de glucose (através de protocolos de insulino terapia intensiva) em doentes diabéticos admitidos após uma SCA está associada a uma diminuição da taxa de mortalidade¹¹.

Existem mesmo evidências que o risco cardiovascular associado a hiperglicémia no momento da admissão por SCA se verifique para níveis de glicémia inferiores aos que caracterizam a DM^{3,12}, sendo o risco cardiovascular proporcional ao valor da glicémia^{13,14}. De facto, Norhammar e colaboradores demonstraram que numa população de indivíduos não diabéticos admitidos devido a enfarte agudo do miocárdio (EAM), aqueles que apresentaram valores mais altos de glicémia tinham pior prognóstico: maior taxa de mortalidade e de re-hospitalização por insuficiência cardíaca (IC) e re-enfarte não fatal¹⁵. O nosso grupo consolidou este conceito, mostrando que a glicemia na admissão tem um impacto prognóstico *major*, semelhante ao da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo¹⁶ e demonstrando também que esse impacto prognóstico é ainda mais importante em doentes não previamente conhecidos como diabéticos¹⁷,

sendo que, para além do valor da glicemia na admissão, a amplitude da sua variação¹⁸, bem como a rapidez da sua normalização influenciam igualmente o prognóstico do doente portador de SCA.

Ao longo deste artigo propomo-nos abordar as particularidades da diabetes no contexto das SCA, em termos de diagnóstico, prognóstico, estratificação de risco e terapêutica (farmacológica e não farmacológica).

Diagnóstico

Apesar da elevada prevalência das SCA nos doentes diabéticos e com outros dismetabolismos glucídicos, nem sempre a apresentação clínica é particularmente típica. Com efeito, muitos são os casos em que o doente apresenta uma dor torácica atípica ou mesmo dores não torácicas, sem contar com aqueles que apresentam equivalentes anginosos (como a dispneia) ou as ainda mais inespecíficas alterações do comportamento ou do estado de vigília e consciência¹⁹. Este facto obriga a que, perante um doente diabético que acorre a um serviço de urgência, deva existir um elevado grau de suspeição clínica para doença cardiovascular aguda, particularmente naqueles com antecedentes conhecidos de doença macro ou microvascular. Dada a relevância da glicemia na admissão como marcador prognóstico e sinalizador de *stress* metabólico, a sua determinação e, se for caso disso, pronta correcção é vital para minimizar os efeitos metabólicos e isquémicos de curto e longo prazo.

Insulinoterapia intensiva

Uma vez que muitos portadores de SCA (diabéticos ou não diabéticos) irão apresentar hiperglicemia na admissão hospitalar, importa instituir com a maior brevidade um esquema de correcção desta hiperglicemia, sobretudo quando ela supera os 180 mg/dl, pelo que se torna vital que os serviços de urgência e unidades coronárias implementem protocolos de correcção da hiperglicemia visando, nas primeiras 24 h, obter valores próximos dos 120 mg/dl. Como foi já amplamente demonstrado pelo nosso grupo²⁰ e por muitos outros autores, um protocolo de insulino terapia intensiva, com perfusão de insulina endovenosa e determinação frequente das glicemias capilares tem importantes vantagens em doentes com enfarte agudo do miocárdio, desde que feito por profissionais de saúde treinados e sob adequada supervisão médica. Para doentes com angina instável, em que o grau de descompensação metabólica é habitualmente inferior, um esquema SOS de insulino terapia subcutânea quatro a seis vezes por dia, com monitorização prévia das glicemias capilares, pode revelar-se mais adequado. Num e noutro casos, uma atenção

especial deverá ser dada à prevenção e detecção precoce de hipoglicemias, sendo importante partilhar de antemão com o doente os seus sinais, instituir um padrão alimentar adequado e evitar os períodos de jejum prolongado, através de uma ceia ou da perfusão de um soro glicosado durante a noite.

Neste âmbito, muitas são as ideias erradas que comumente existem na comunidade cardiológica. Não sendo este o âmbito do artigo, queríamos ainda assim destacar três delas:

- A diabetes é um assunto da endocrinologia. Nada mais falso: como foi atrás mencionado, a diabetes é uma doença metabólica multissistémica, com um importante impacto cardiovascular. Sejamos claros: nos dias de hoje, nenhum cardiologista se pode dar ao luxo de não saber tratar diabetes, mormente se trabalhar numa unidade coronária.
- No âmbito das SCA, a insulino terapia intensiva tem um papel discutível. Esta convicção resulta habitualmente de uma leitura errada do estudo DIGAMI-2²¹, onde supostamente estavam em confronto estratégias agressivas e conservadoras de controlo glucídico. No entanto, a realidade da implementação do protocolo do DIGAMI 2 mostrou que a globalidade dos doentes foram tratados de forma não conservadora, pelo que apenas se pode concluir que existem diversas formas de obter um bom controlo glicémico, sendo a insulino terapia intensiva a potencialmente mais eficaz.
- Num doente diabético e coronário, a terapêutica da diabetes deve ser pouco agressiva. Uma vez mais, esta ideia resulta de uma leitura superficial de ensaios clínicos recentes como o ACCORD²². O que estes estudos mostram é que há dois tipos de diabéticos: os recentes e aqueles que têm uma diabetes de longa evolução. Nestes últimos, a redução dos valores de Hb A1c deve ser mais progressiva e, nuns e noutros, devemos tentar privilegiar fármacos com menor potencial de induzir hipoglicemias, como os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP4).

Abordagem da diabetes na fase subaguda das síndromes coronárias agudas

Após as primeiras 24 h da SCA, a maioria dos doentes já se encontram clínica e metabolicamente estabilizados, pelo que os esquemas de insulino terapia intensiva poderão dar lugar a uma estratégia menos agressiva, baseada em várias administrações de insulina ou, sempre que possível, numa estratégia de antidiabéticos orais não indutores de hipoglicemia. Nesta segunda hipótese, a base da terapêutica costuma ser a metformina (se a função renal o permitir) associada, se necessário, às sulfonilureias de última geração e/ou aos inibidores da DPP-4. De realçar que o controlo metabólico do diabético coronário é de tal forma importante que a *Food and Drug Administration* obriga actualmente os novos antidiabéticos orais a apresentarem ensaios clínicos de longo prazo para comprovar a sua segurança cardiovascular²³.

Durante esta fase (até à alta hospitalar) o doente deverá obter valores de glicemia em jejum progressivamente mais próximos do normal, permitindo-lhe comprovar que

é possível obter esses valores, muitas vezes bem inferiores aos seus valores de glicemia capila em ambulatório, com total segurança. Importa também estar atento a eventuais efeitos secundários, bem como à evolução da função renal, a qual, se for negativa, pode limitar os agentes orais a utilizar no doente. Em muitos casos é neste período que se verifica a necessidade de insulino terapia crónica, por incapacidade de obter os valores de glicemia pretendidos com recurso apenas a antidiabéticos orais. Neste caso, importa desdramatizar a insulino terapia junto do doente, seus familiares e cuidadores, e promover a familiarização do doente com os sistemas de dosagem e administração da insulina, por forma a garantir a sua adesão ao tratamento e a segurança do mesmo. É igualmente importante partilhar com o doente os valores alvo para a glicemia em jejum e pós-prandial, bem como os sinais de alerta de hipoglicemia, o seu tratamento urgente e formas de a prevenir eficazmente.

Do pré-hospitalar à sala de hemodinâmica

Todos estes cuidados com o equilíbrio metabólico não nos devem fazer esquecer, claro está, da abordagem da SCA propriamente dita, a começar pela administração das doses de carga dos antitrombóticos logo aquando do primeiro contacto médico (intra ou extra-hospitalar)¹⁹ e por uma correcta estratificação de risco no contexto do SCA, com o auxílio de *scores* como o GRACE (para os eventos isquémicos) e o CRUSADE (para os eventos hemorrágicos)¹⁹. Se nos enfartes com elevação persistente do segmento ST, a única actuação possível e defensável é a revascularização emergente (preferencialmente por intervenção coronária percutânea, mas recorrendo à fibrinólise sempre que esta é a única opção disponível em tempo útil num STEMI com menos de 12 h de evolução)¹⁹, nas SCA sem elevação persistente do segmento ST a correcta estratificação do risco destes doentes quase sempre levará à opção pela estratégia invasiva precoce, quando não, pela instabilidade clínica, eléctrica e/ou hemodinâmica, à revascularização urgente ou emergente. Importa também referir outros casos de apresentação de SCA relativamente frequentes em diabéticos, como o choque cardiogénico, que deverá levar à revascularização emergente não apenas da lesão *culprit*, mas de todas as estenoses coronárias relevantes e passíveis de angioplastia (com eventual recurso a suporte inotrópico e contrapulsão com balão)¹⁹, e a morte súbita (frequentemente com ritmo desfibrilhável), que deverá também levar à pronta realização de estudo angiográfico coronário.

Importa ainda referir que, nestes doentes, frequentemente portadores de importantes comorbilidades, como anemia, insuficiência renal e insuficiência cardíaca, a realização de procedimentos invasivos pode agravar estas mesmas patologias, devido a quadros de hemorragia, nefropatia de contraste ou hipervolemia, pelo que importa desde logo instituir protocolos eficazes de prevenção destas implicações, devido ao seu efeito nefasto no tempo de internamento e no prognóstico a longo prazo.

Se a revascularização é uma importante peça no tratamento de muitas SCA, isso é particularmente evidente nos diabéticos. Duas notas, porém, os distinguem dos demais doentes: a sua árvore coronária está frequentemente lesada de forma

difusa, com elevado nível de calcificação e determinando uma impossibilidade de revascularização e, por outro lado, a generalidade dos estudos tem concluído que é neste subgrupo de doentes que a cirurgia de revascularização miocárdica tem mais impacto¹⁹, sendo sistematicamente superior intervenção coronária percutânea nos doentes elegíveis. Porém, nos muitos doentes diabéticos em que a angioplastia coronária com implantação de um ou mais *stents* é a solução mais adequada, o carácter difuso da doença coronária e o menor calibre e maior tortuosidade dos vasos, conduz com frequência à implantação de *stents* recobertos, sendo que diversos ensaios clínicos demonstraram a sua superioridade aos *stents* metálicos, particularmente nos vasos de menor calibre¹⁹.

Terapêutica médica: parente pobre ou factor-chave?

Não se pense, porém, que o prognóstico das SCA nos diabéticos é apenas determinado pelo tipo e sucesso da estratégia de revascularização. A terapêutica médica, incluindo a dupla antiagregação plaquetar, a terapêutica anti-iscémica e hipolipemiante são igualmente determinantes *major* do prognóstico a longo prazo, como o são também as alterações do estilo de vida, a optimização metabólica, a cessação tabágica e a implementação de um programa de reabilitação cardíaca. Neste contexto, a garantia da *compliance* do doente e o efectivo atingimento dos alvos definidos são particularmente determinantes. Importa envolver o diabético e a sua família neste processo, partilhando com eles a gravidade da doença, a razão da terapêutica prescrita, os alvos a atingir e a melhor estratégia para tal (a que melhor se adequa ao doente, e não necessariamente ao médico). Durante o período de internamento, todo o tempo deve ser aproveitado para educar o doente, esclarecendo as suas dúvidas, mitigando os seus receios e angústias e criando nele um espírito informado e colaborante, factor-chave no sucesso a longo prazo.

Prova de tolerância à glicose oral

Um dos principais resultados do *Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart*²⁴ foi a consagração da prova de tolerância à glicose oral (PTGO) como forma segura e eficaz de promover o rastreio e diagnóstico dos diversos dismetabolismos glucídicos, incluindo a diabetes. Com efeito, uma percentagem importante de doentes diabéticos pode apresentar glicemia em jejum inferior a 126 mg/dl, sendo o seu diagnóstico apenas possível pela PTGO, que permite ainda a detecção da alteração da tolerância à glicose, em que apenas a glicemia pós-prandial se encontra elevada. Importa ainda referir que, no contexto de SCA, todos os doentes não previamente conhecidos como diabéticos deverão realizar PTGO, geralmente (nas formas de SCA não complicada) entre o terceiro e o quarto dia de internamento. Este procedimento deverá fazer parte das estratégias de rotina na unidade coronária e poderá permitir duplicar o número de diagnósticos finais de diabetes tipo 2 no contexto de SCA.

A alta hospitalar

Desde a admissão do doente na unidade coronária que deve ser iniciado o planeamento da sua alta. Com os internamentos por SCA cada vez mais breves, importa fazer uma boa gestão do tempo, para que toda a educação e formação do doente, família e cuidadores possa ser completada com êxito, numa tarefa que tem de ser claramente multidisciplinar.

No momento da alta hospitalar o doente já deve estar com doses estáveis de toda a medicação, incluindo a dirigida à diabetes. Por esta altura o doente já deve saber que o seu objectivo é ter valores de glicemia capilar quase normais, uma alimentação equilibrada e com fraccionamento das refeições, que o seu colesterol LDL deve estar sempre abaixo de 70 mg/dL, que fumar não é uma opção (mas sim um imperativo), que a actividade física deve ser regular e que o cumprimento da medicação não é questionável. Estudos como o STENO-2²⁵, que envolveu apenas 160 doentes submetidos a um controlo convencional ou agressivo dos factores de risco concomitantes à diabetes, permitiram demonstrar uma redução significativa da morbidade e mortalidade dos doentes submetidos ao controlo agressivo. Esta estratégia e estes resultados contrastam frequentemente com a realidade cardiológica nacional, em que milhares de euros são gastos em *stents*, CDIs e cirurgia coronária, sem que o doente receba depois uma terapêutica antidiabética, anti-hipertensora e hipolipemiante suficientemente agressiva por forma a atingir os alvos.

Estas estratégias terapêuticas agressivas poderão, ainda assim, revelar-se insuficientes em determinadas subpopulações de doentes diabéticos. Caso a revascularização não tenha sido feita ou tenha sido incompleta, importa pensar na terapêutica antianginosa complementar; do mesmo modo, se existir uma disfunção ventricular esquerda relevante, outras estratégias poderão ser necessárias, como os antagonistas da aldosterona e os dispositivos médicos de desfibrilhação (CDIs) e/ou ressincronização cardíaca. Igualmente importante é o aconselhamento sobre os sinais de alarme (dor torácica, hipoglicemia, HTA, etc.), bem como sobre assuntos tão relevantes como a retoma da actividade sexual e o regresso ao trabalho, bem como as eventuais restrições que lhes estejam inerentes.

Conclusão

A diabetes é importante factor de risco cardiovascular, sendo os diabéticos uma relevante população no contexto das SCA. Estratégias como a revascularização precoce e completa, o recurso à insulino-terapia intensiva aguda, à realização sistemática de PTGO em doentes sem diagnóstico prévio de diabetes e um enfoque particular na identificação e mitigação de comorbilidades e factores de risco, complementados por uma terapêutica antidiabética, antitrombótica e anti-iscémica optimizadas e o recurso frequente à reabilitação cardíaca e à promoção multidisciplinar da *compliance* terapêutica e de estilos de vida saudáveis são traves mestras de uma estratégia bem sucedida para a optimização do prognóstico das SCA no contexto de diabetes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414-31.
2. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
3. Coutinho M, Coutinho M, Gerstein HC, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.
4. Otten R, Kline-Rogers E, Meier DJ, Dumasia R, et al. Impact of pre-diabetic state on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2005;91:1466-8.
5. Kannel W.B, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979;2:120-6.
6. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Ver*. 1987;3:463-524.
7. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
8. Wingard DL, Barrett-Connor EL. Heart disease and diabetes. Em: *National Diabetes Data Group in America*. 2nd ed. Washington, DC: Government Printing Office; 1995. p. 429-48.
9. Kouvaras G, Cokkinos D, Spyropoulou M. Increased mortality of diabetics after acute myocardial infarction attributed to diffusely impaired left ventricular performance as assessed by echocardiography. *Jpn Heart J*. 1988;29:1-9.
10. Yudkin JS, Oswald GA. Determinants of hospital admission and case fatality in diabetic patients with myocardial infarction. *Diabetes Care*. 1988;11:351-8.
11. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:57-65.
12. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*. 2001;322:15-8.
13. Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E, et al. Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care*. 1999;22:45-9.
14. Decode Study Group, EDEG. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*. 2003;26:688-96.
15. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:1827-31.
16. Monteiro S, António N, Gonçalves F, et al. Glycemia at admission: the metabolic echocardiography in acute coronary syndrome patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:164-8.
17. Monteiro S, Monteiro P, Gonçalves F, et al. Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:155-9.
18. Monteiro S, Gonçalves F, Monteiro P, et al. The magnitude of the variation in glycemia: a new parameter for risk assessment in acute coronary syndrome? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1099-108.
19. The Task Force on the management of ST-elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;32:1-51.
20. Monteiro S, Monteiro P, Providência LA. Optimization of blood glucose control in MI patients: state of the art and a proposed protocol for intensive insulin therapy. *Rev Port Cardiol*. 2009;28:49-61.
21. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al; for the DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-61.
22. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
23. Hirshberg B, Raz I. Impact of the US Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S101-6.
24. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25:1880-90.
25. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.