

### Repercusión cardíaca de la diabetes mellitus

Enric Esmatjes y Josep Vidal

Servicio de Endocrinología. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.  
Hospital Clínic i Provincial. Universidad de Barcelona.

*diabetes mellitus/ enfermedad coronaria/ factores de riesgo cardiovascular/ hiperglicemia/ hiperlipemia/ hipertensión arterial/ infarto de miocardio/ miocardiopatías*

La diabetes mellitus es una de las enfermedades que mayor riesgo comporta para el desarrollo de enfermedad coronaria, estimándose que en relación a la población general es entre dos y cuatro veces superior. La existencia de diabetes empeora el pronóstico de la enfermedad coronaria y así, la mortalidad postinfarto en estos enfermos duplica a la observada en los pacientes no diabéticos.

Entre los factores de riesgo, junto a los generales para toda la población, tienen especial interés los derivados de la propia diabetes como son la hiperglicemia, la dislipemia, los trastornos de la coagulación y la hiperinsulinemia o resistencia a la insulina. Entre ellos probablemente el más importante es la hiperglicemia que puede contribuir a la aparición de enfermedad coronaria por diferentes mecanismos como son la glicosilación proteica, la acumulación de sorbitol, el aumento en la síntesis de proteincinasa C o el estrés oxidativo. No hay que olvidar que recientemente se ha avivado una antigua polémica en la que se sugería que las sulfonilureas pueden tener un cierto efecto cardiotoxico, probablemente actuando sobre los canales de potasio dependientes de ATP.

El infarto agudo de miocardio en los pacientes diabéticos comporta un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto recurrente, arritmia y shock cardiogénico, siendo una de sus características la posibilidad de ser silente, cuando existe neuropatía autonómica. La obtención de un control glicémico óptimo en las horas que siguen al infarto, utilizando un tratamiento intensificado de la diabetes, mejora de forma sensible el pronóstico de la enfermedad coronaria.

La existencia de miocardiopatía diabética, como entidad nosológica diferenciada, responsable de alteraciones en la función contráctil miocárdica y de

la mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca que presentan estos enfermos, parece que está claramente demostrada, aunque su etiología no se conoce.

#### CARDIAC REPERCUSSION IN DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus is one of the diseases with the greatest risk of developing coronary disease (CD), with the estimation of this risk in relation to the general population being from 2 to 4-fold greater. The existence of diabetes worsens the prognosis of CD and thus, postinfarction mortality in these patients is double that observed in non-diabetic patients.

Together with the risk factors found in the general population, those of special interest are those derived from diabetes itself, such as hyperglycemia, dislipemia, coagulation disorders and hyperinsulinemia or insulin resistance. Among these, the most important is probably the hyperglycemia which may contribute to the appearance of CD by different mechanisms such as proteic glycosilation, accumulation of sorbitol, increase in the synthesis of protein kinase C or oxidative stress. It must not be forgotten that an old controversy has recently been brought up suggesting that sulphonilureas may have a certain cardiotoxic effect, probably acting on the potassium channels dependent on ATP.

Acute myocardial infarction in diabetic patients carries a greater risk of congestive heart failure, recurrent infarction, arrhythmia and cardiogenic shock, with one of its characteristics being the possibility of being silent when autonomic neuropathy is present. The prognosis of CD may be markedly improved by obtaining optimum glycemic control during the hours following infarction using intensified treatment.

Diabetic myocardiopathy as a differentiated nosology responsible for alterations in myocardial contractile function and greater prevalence of he-

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

**art failure in these patients seems to be clearly demonstrated although its etiology remains unknown**

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 661-670)

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica cuya evolución comporta, en mayor o menor grado, la lesión aterosclerótica de los vasos de mediano y gran calibre, dando lugar a la aparición de patología coronaria, cerebrovascular o vascular periférica. Este hecho es especialmente relevante en la diabetes mellitus tipo 2, enfermedad que actualmente está adquiriendo características de pandemia a medida que aumenta en todo el mundo la prevalencia de la obesidad y el sedentarismo. Una idea de la trascendencia clínica y sanitaria de la repercusión cardíaca de la diabetes mellitus nos la da el hecho de que la enfermedad coronaria (EC), incluyendo angina de pecho, infarto de miocardio fatal y no fatal y la muerte cardíaca súbita, comporte en la población diabética una mortalidad y morbilidad entre 2 y 4 veces superior a la que se observa en sujetos no diabéticos, siendo la responsable del 70-80% de las muertes de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2<sup>1</sup>.

Se conocen muchos factores que influyen en la aparición de aterosclerosis en la población general, pero actualmente se desconoce el mecanismo exacto por el cual en los pacientes diabéticos el grado lesional que estos factores comportan es mayor. En esta revisión analizaremos los principales mecanismos que se han implicado en la aparición de aterosclerosis en la población diabética y que por tanto son responsables de la existencia de EC, así como las características clínicas de la afectación cardíaca en la diabetes mellitus.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN LA DIABETES

Existen diversos estudios que han demostrado que tanto el riesgo de EC, como la mortalidad que ella comporta, están aumentados en los enfermos diabéticos en relación con la población general. Así, el riesgo relativo de muerte por EC en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 oscila entre 1,5 y 2,5 en los varones y 1,7 a 4,0 veces en las mujeres<sup>2-4</sup>. Ello representa que la EC es la responsable de aproximadamente el 50% de las muertes que se producen en el conjunto de enfermos diabéticos, provocando una mortalidad anual doble que la observada en la pobla-

ción no diabética y una reducción de la expectativa de vida de 5-10 años<sup>5</sup>.

La prevalencia de la EC en la población diabética varía en función de los criterios diagnósticos utilizados. Así, en EE.UU., utilizando el test de tolerancia oral a la glucosa para el diagnóstico de diabetes y el ecocardiograma para el de EC, la prevalencia observada oscila entre el 40 y el 50%. A nivel mundial, la OMS comunica unas prevalencias entre el 26 y el 35%, con una mayor afectación en mujeres y personas mayores, así como con una gran heterogeneidad entre países<sup>6</sup>. En un reciente estudio prospectivo de siete años de duración efectuado en Finlandia, incluyendo a 1.059 pacientes, se detectó un 26,8% de EC (muerte o infarto no fatal) entre los varones y un 20,9% entre las mujeres<sup>7</sup>. En general, la diabetes amplifica los riesgos ya conocidos de EC, especialmente en ciertos grupos étnicos como los japoneses y los indios americanos, cuyos miembros no diabéticos tienen una frecuencia baja de enfermedad cardiovascular.

Diversos estudios han demostrado que el infarto de miocardio (IM) en la población diabética comporta una mortalidad 2-3 veces superior a la de los sujetos no diabéticos. Fundamentalmente esto se debe a una elevada mortalidad intrahospitalaria por insuficiencia cardíaca izquierda, shock cardiogénico y alteraciones de la conducción. Varios factores pueden intervenir en este incremento de mortalidad por insuficiencia cardíaca que presentan los pacientes diabéticos con IM. En primer lugar, en los pacientes diabéticos el IM es más frecuentemente silente, hecho que retrasa el diagnóstico y su tratamiento. En segundo lugar, el grado de estenosis coronaria en los pacientes diabéticos es mayor. Y, por último, en los pacientes existe una forma específica de miocardiopatía, independiente de la aterosclerosis, que puede por sí misma producir insuficiencia cardíaca, y a la que posteriormente nos referiremos.

## FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA EN LA DIABETES

Existen diversos tipos de factores que pueden implicarse en la aparición de EC en el enfermo diabético (tabla 1). Unos estarán relacionados con la propia etiopatogenia de lesión ateromatosa y serán consecuencia directa de la diabetes, otros, al igual que en la población general, serán consecuencia de factores ambientales. Por último, es obligado comentar el posible papel que ciertos fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes tienen en la aparición de EC.

### Hiperglicemia

Los resultados obtenidos en el Diabetes Complications and Control Trial (DCCT) han demostrado, sin ningún género de dudas, que la hiperglicemia es la principal responsable de la aparición de patología mi-

**TABLA 1**  
**Principales factores de riesgo para la aparición de enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos**

Factor de riesgo	Posible mecanismo de acción
Hiperglicemia	Glicosilación proteica Acumulación de sorbitol Aumento de diacilglicerol y proteincinasa C
Dislipemia	Oxidación intra y extracelular Reducción de colesterol HDL Oxidación de lipoproteínas Aumento de la vida media de colesterol LDL
Hiperactividad plaquetaria Aumento del PAI-1 Hiperinsulinemia	Trombosis Reducción en la fibrinólisis Aumento de la síntesis proteica

croangiopática (nefropatía, retinopatía y neuropatía) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1<sup>8</sup>. Los datos obtenidos de éste y de otros estudios demuestran que el tratamiento intensificado de la hiperglicemia puede reducir también la aparición de enfermedad cardiovascular.

Se han postulado diversos mecanismos por los que la hiperglicemia podría producir lesión vascular. Entre ellos hay que destacar la glicación no enzimática de proteínas intra y extracelulares; la metabolización de la glucosa por la vía de la aldosa reductasa; el aumento en la síntesis de diacilglicerol y proteincinasa C, y la oxidación de proteínas y lípidos.

#### *Glicación no enzimática*

La glucosa reacciona no enzimáticamente con los grupos amino de una gran cantidad de moléculas del organismo produciendo alteraciones en su metabolización, en su capacidad para unirse a los receptores, en sus propiedades físico-químicas y en su actividad enzimática. En el proceso de glicación el primer producto producido es un compuesto inestable y reversible, que se conoce como base Schiff. Éste sufre posteriores modificaciones hasta derivar en productos avanzados de la glicación (AGE), ya completamente estables. Existen tres mecanismos por los que los AGE pueden producir lesiones. En primer lugar, pueden actuar directamente alterando la función de las proteínas tisulares; en segundo lugar pueden modificar la síntesis de matriz extracelular y, por último, pueden afectar al nivel de expresión de determinados genes interaccionando con receptores celulares específicos de AGE<sup>9</sup>.

Tanto la patología coronaria como la formación de AGE aumentan con la edad, por lo que no es descabellado pensar que estos productos están implicados en la etiopatogenia de la aterosclerosis en la población general y especialmente en la población diabética.

#### *Vía del sorbitol*

La hiperglicemia, a través de la aldosa reductasa, incrementa la metabolización de la glucosa a sorbitol, que se convierte posteriormente en fructosa mediante la sorbitol deshidrogenasa. La acumulación de sorbitol aumenta la presión osmótica, disminuye la concentración de mioinositol y en combinación con la glucólisis altera el equilibrio redox intracelular. Esta vía patogénica tiene una clara repercusión en el sistema nervioso y del cristalino pero su importancia vascular es incierta<sup>9</sup>.

#### *Diacilglicerol y proteincinasa C*

La glucólisis es la principal vía metabólica de la glucosa y se ha demostrado que en situación de hiperglicemia aumenta la concentración de diacilglicerol (DAG), que es un cofactor limitante para la síntesis de proteincinasa C. La proteincinasa C es una familia formada al menos por 12 isoformas de serin y treonincinasas, entre las que la isoforma C  $\beta$ -II es la que está presente de forma preferencial en la aorta, el corazón y la retina, mientras que la C  $\beta$ -I se expresa fundamentalmente en el glomérulo renal<sup>10,11</sup>. La proteincinasa C desempeña un papel clave en algunas funciones vasculares que están alteradas en la diabetes como son la permeabilidad, el crecimiento celular, la contractilidad y la síntesis de matriz extracelular. Actualmente sabemos que la inhibición selectiva de la proteincinasa C  $\beta$ -I y C  $\beta$ -II mejora la función renal y las alteraciones retinianas en la rata diabética, desconociéndose cuál podría ser el efecto sobre otras complicaciones vasculares de la diabetes, concretamente la EC.

Algunos estudios han demostrado que la hiperglicemia se asocia con un aumento de oxidantes, tanto intracelular como extracelular. Estos productos oxidantes pueden producirse como resultado de los procesos de glicación o como consecuencia de la activación de la proteincinasa C. En este sentido, el tratamiento con antioxidantes como la vitamina E o el ácido thióctico han demostrado que mejoran, en el animal de experimentación diabético, tanto la disfunción microcirculatoria como la cardiovascular, probablemente evitando la activación de la proteincinasa C<sup>12</sup>.

#### **Alteraciones lipídicas**

En el estudio Framingham los individuos diabéticos presentaban unas concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) superiores y unos valores de lipoproteínas de alta densidad inferiores. El colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), sin embargo, no fueron significativamente diferentes<sup>13</sup>, diferencia que tampoco se observó en el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)<sup>14</sup>. Para cada concentración de lipoproteínas parece que los pacientes

diabéticos tienen un riesgo coronario mayor, probablemente relacionado con las características cualitativas de las fracciones de las lipoproteínas.

In vitro, las células musculares arteriales y los macrófagos de los pacientes diabéticos sintetizan ésteres de colesterol a partir de VLDL en mayor proporción que los sujetos no diabéticos. Esta mayor aterogeneidad de las VLDL de los pacientes diabéticos probablemente se debe a un aumento de apoproteína E, lo que facilita el reconocimiento de las lipoproteínas por parte de los receptores de la superficie celular y su posterior captación al interior de la célula<sup>15</sup>.

Las lipoproteínas oxidadas, particularmente la LDL, son citotóxicas para las células del endotelio vascular y las células musculares. La incubación de lipoproteínas LDL en un medio rico en glucosa les confiere un mayor poder oxidativo, hecho que puede evitarse con antioxidantes como el alfa-tocoferol y el probucol<sup>16</sup>. Los pacientes diabéticos tienen unas concentraciones de lipoproteínas oxidadas aumentadas, en parte debido a la hipertrigliceridemia que presentan, especialmente cuando existe un mal control metabólico o complicaciones vasculares. Este aumento de la oxidación se ha relacionado con el aumento de aterosclerosis que presentan los pacientes diabéticos.

La glicación de la apolipoproteína B está aumentada en los enfermos con diabetes<sup>17</sup>, lo que disminuye el reconocimiento de la LDL por los receptores de los hepatocitos, aumentando su vida media. Esta LDL glicada es captada preferencialmente por los macrófagos a través de un receptor específico y degradada. El éster de colesterol se acumula en el interior de los macrófagos, convirtiéndolos en células espumosas. Por el contrario, la glicación de las HDL aumenta su aclaramiento, acortando su vida media. Estas alteraciones pueden contribuir a justificar el papel aterogénico de la diabetes, especialmente cuando existe hiperglicemia.

### Alteraciones en las plaquetas y la coagulación

La adhesión y la agregación plaquetaria y los factores de la coagulación, incluyendo el factor de Von Willebrand, el factor VII, el factor VIII, el fibrinógeno y el complejo trombina-antitrombina están alterados en la diabetes mellitus, probablemente por la lesión vascular existente.

Diversos estudios han sugerido que las plaquetas de los pacientes diabéticos liberan mayor cantidad de tromboglobulina, factor plaquetario IV, factor de crecimiento plaquetario y serotonina. Por otro lado, las plaquetas de los individuos diabéticos presentan una mayor agregación en respuesta al ADP, al colágeno, al ácido araquidónico, al factor agregador plaquetario y a la trombina<sup>18</sup>.

El proceso de activación de las plaquetas implica la conversión de fosfoinositol en inositol trifosfato (IP3) y DAG, que es metabolizado a ácido araquidónico y

éste posteriormente a tromboxano A<sub>2</sub>. Éste es segregado por la plaqueta, hecho que produce la agregación plaquetaria (secundaria), convirtiéndose periféricamente en tromboxano B<sub>2</sub>, forma en la que se excreta. La vía del ácido araquidónico, valorada por la excreción de tromboxano B<sub>2</sub>, está aumentada en los pacientes con diabetes<sup>19</sup>.

Las plaquetas de los pacientes diabéticos presentan una mayor afinidad por el fibrinógeno debido en parte al mayor número de moléculas de glicoproteínas IIb y IIIa que existen en su superficie. Este proceso es parte de la agregación primaria, independiente de la vía del ácido araquidónico. Por otro lado, las plaquetas de los pacientes diabéticos son más sensibles a la trombina.

Junto a las anomalías funcionales de las plaquetas que ya hemos comentado, la diabetes predispone a anomalías en la coagulación y la fibrinólisis. Los pacientes diabéticos tienen unas concentraciones de antitrombina III menores y una deficiencia adquirida de proteína C, hechos que los predisponen a la trombosis<sup>20,21</sup>. Así mismo, la vía intrínseca de la coagulación está incrementada al presentar mayores concentraciones de kaliceína, factor XII, factor XI, factor VIII y factor de von Willebrand.

En la fibrinólisis desempeñan un papel clave los activadores tisulares del plasminógeno (tPA), que lo convierten en plasmina, iniciando la lisis del coágulo. Este proceso es bloqueado por los activadores inhibidores del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2) y los inhibidores de la plasmina (alfa-2-antiplasmina y alfa-2-macroglobulina). En los pacientes diabéticos existe una reducción de la actividad fibrinolítica producida en primer lugar por una reducción en la actividad del tPA (por mayor unión a su inhibidor, PAI-1) y por glicación del plasminógeno, lo que le hace más resistente a su activación.

La lipoproteína (a) y el PAI-1 están aumentados en la diabetes mellitus y asociados a la aparición de enfermedad coronaria<sup>22</sup>. Es conocido que la existencia de concentraciones elevadas de lipoproteína (a) se asocia con el fallo de la reperfusión tras el tratamiento trombolítico del infarto. Este efecto en parte se debe a la analogía de esta lipoproteína con el plasminógeno, lo que hace que compita con éste en los receptores de las células endoteliales vasculares, inhibiendo la fibrinólisis. En el postinfarto los pacientes diabéticos presentan una actividad de PAI-1 superior, lo que puede predisponer a la recidiva del infarto o al fracaso de la angioplastia<sup>23</sup>.

### Insulina

Diversos estudios in vitro utilizando cultivos de células endoteliales han demostrado que la insulina aumenta la mitogénesis, la síntesis de proteínas y la de matriz proteica, como el colágeno tipo IV. Sin embargo, la dosis de insulina utilizada en estos experimentos

es claramente suprafisiológica. Por otro lado, se sabe que la insulina produce vasodilatación, probablemente a través de aumentar la síntesis de óxido nítrico, efecto que se ha demostrado en cultivos de células endoteliales<sup>24,25</sup>. Por tanto, aunque se ha relacionado la existencia de enfermedad cardiovascular con la de concentraciones de insulina aumentadas e insulinoresistencia, en la actualidad no existe una base fisiopatológica clara para afirmar que la insulinoresistencia per se puede producir arteriosclerosis. Sin embargo, existe una amplia evidencia de que las consecuencias metabólicas de la insulinoresistencia pueden agravar el proceso aterosclerótico. Se sabe que la capacidad de la insulina para inducir vasodilatación está reducida en situaciones de insulinoresistencia y de diabetes, probablemente por inactivación del óxido nítrico o por una reducción de la capacidad del endotelio vascular para sintetizarlo.

Desde el punto de vista epidemiológico existen datos para relacionar la insulinoresistencia y la patogenicidad de la EC, especialmente en ciertos grupos étnicos. Así, en varones de raza blanca, la hiperinsulinemia constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de coronariopatía<sup>26</sup>, hecho que también se ha observado en la población mejicano-americana<sup>27</sup>. El impacto de la insulinoresistencia sobre la EC se ha relacionado, fundamentalmente, con unas mayores concentraciones de colesterol LDL. Por tanto, desde el punto de vista clínico parece razonable aceptar que la resistencia a la metabolización de la glucosa dependiente de la insulina puede tener un papel importante en lo que se ha denominado enfermedad de los países civilizados, es decir, diabetes, hipertensión y EC.

### Hipertensión arterial

En la población con diabetes mellitus tipo 2 la prevalencia de hipertensión arterial esencial está aumentada y generalmente se asocia con insulinoresistencia e hiperinsulinemia.

La relación entre presión arterial y morbilidad y mortalidad cardiovascular en los enfermos diabéticos es similar a la de la población general. En un estudio reciente en el que se han incluido 4.714 pacientes diabéticos con edades entre 35 y 55 años se ha demostrado que los pacientes con diabetes, hipertensión y proteinuria tenían un riesgo 5-8 veces superior en relación con los diabéticos normotensos<sup>28</sup>.

De acuerdo con diversos estudios, la hipertensión arterial, y particularmente la hipertensión sistólica, son un factor de riesgo para la EC muy importante, tanto en diabéticos<sup>29-31</sup> como en no diabéticos<sup>29</sup>. En estudios prospectivos amplios en población no diabética se ha demostrado que la hipertensión sistólica predice el riesgo de EC, incluso hasta 30 años más tarde. Por otro lado, reducir la presión arterial con fármacos antihipertensivos disminuye la incidencia de EC en los

enfermos diabéticos, aunque menos que en la población general<sup>32</sup>.

### Obesidad y consumo de tabaco

La obesidad, y especialmente la obesidad central, tiene una gran importancia en el desarrollo de alteraciones lipídicas, hipertensión e hiperinsulinemia en los sujetos diabéticos. Sin embargo, hay pocos estudios que analicen la relación entre mortalidad y peso en pacientes con diabetes, habiéndose obtenido resultados no concluyentes<sup>33</sup>.

La importancia de la obesidad como factor independiente de EC es controvertida. Algunos<sup>34,35</sup>, aunque no todos<sup>31</sup> los estudios prospectivos efectuados en no diabéticos, han referido una asociación entre los dos. En los enfermos diabéticos, varios estudios prospectivos han sugerido que la obesidad central predice la EC, independientemente de la obesidad. La reducción de peso y el aumento de la actividad física mejoran el control glicémico, la hipertensión, la dislipemia, las alteraciones de la coagulación y la insulinoresistencia, pero hasta el momento no se ha efectuado ningún estudio aleatorizado que analice el efecto de la reducción de peso sobre la EC en pacientes diabéticos.

El consumo de tabaco es un factor de riesgo fundamental para el desarrollo de EC, accidentes cerebrovasculares y vasculopatía periférica.

Se considera que el tabaco es responsable del 21% de la mortalidad por EC en pacientes no diabéticos. Al cesar en su consumo el riesgo de EC disminuye progresivamente y se acepta que después de cinco años es similar al de los sujetos que nunca han fumado<sup>32</sup>. En la población diabética el tabaquismo tiene las mismas implicaciones que en la población general.

### Tratamiento con sulfonilureas

Los hipoglicemiantes orales, y entre ellos especialmente las sulfonilureas (SU), son un tratamiento habitual de la diabetes mellitus tipo 2 desde hace más de cuarenta años. En los años 70 aparecieron los resultados del University Group Diabetes Program (UGDP) efectuado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en el que se demostraba que el tratamiento con tolbutamida implicaba una mayor mortalidad cardiovascular, sugiriéndose la posible toxicidad cardiovascular de las SU<sup>36</sup>. Este estudio tuvo un gran impacto en los EE.UU., siendo acogido con escepticismo en Europa<sup>37</sup>. Posteriormente diversas críticas metodológicas al diseño del trabajo restaron validez a sus conclusiones, aunque siempre ha persistido la duda del posible riesgo cardiovascular de las SU.

Desde el punto de vista teórico existen razones para pensar en un posible efecto deletéreo de las SU sobre el sistema cardiovascular, hecho que se ve reforzado por recientes estudios experimentales<sup>38</sup>. Las SU esti-

mulan la secreción de insulina en las células beta pancreáticas actuando sobre los canales de potasio dependientes de ATP ( $K^+_{ATP}$ ). En el miocardio existen unos canales muy similares, cuya apertura es importante para proteger al miocardio frente a la lesión por isquemia-reperusión. Las SU producen el cierre de ambos canales y esto a nivel cardíaco podría amplificar la lesión isquémica.

La administración intracoronaria de glibenclamida en el perro produce un aumento de la resistencia vascular y un descenso del flujo coronario, hecho que produce un descenso en el consumo de oxígeno y un aumento en la producción de lactato<sup>39</sup>. Esto se acompaña de elevaciones del segmento ST. La infusión simultánea de pinacidil, una sustancia que abre los canales de ATP ( $K^+_{ATP}$ ), protege al músculo miocárdico de los efectos de la glibenclamida<sup>39</sup>. Por otro lado, algunos estudios, utilizando corazones aislados sometidos a isquemia aguda y reperusión, han demostrado que la glibenclamida aumenta el tamaño del infarto y la disfunción contráctil<sup>40</sup>. Probablemente sea porque la glibenclamida disminuye el efecto protector de los factores que abren los canales de potasio, tanto si son endógenos como si se administran exógenamente.

La base de la polémica suscitada con las SU reside en conocer si es posible extrapolar los resultados de los estudios experimentales a la práctica clínica. El primer hecho importante a considerar es que la afinidad de las SU por los receptores del miocardio es tres veces menor que la que presentan por los receptores de las células beta y que en la mayoría de los estudios experimentales efectuados las dosis de SU son muy superiores a las utilizadas en clínica. Por otro lado, los efectos deletéreos de estos fármacos se han demostrado mediante estudios de isquemia aguda inducida por la administración aguda de SU, y probablemente esto no pueda extrapolarse a la administración crónica de SU. Al enjuiciar las SU tampoco podemos olvidar sus efectos beneficiosos, ya que la apertura de los canales de potasio comporta un riesgo de arritmia por pérdida intracelular de potasio y las SU, en algún estudio en animales de experimentación, han demostrado un efecto antiarrítmico. Evidentemente para responder a esta polémica es necesario realizar estudios prospectivos adecuados, mientras que probablemente sea prudente limitar el uso de SU en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presenten patología cardíaca.

## INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

### Evolución y pronóstico

Tras sufrir un infarto agudo de miocardio los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto recurrente, arritmia y shock cardiogénico que los pacientes no diabéticos, hechos que comportan una mayor mortalidad.

En estudios prospectivos como el GISSI-2<sup>41</sup> y el TAMI<sup>42</sup> utilizando fármacos trombolíticos se ha observado que los pacientes diabéticos presentan hasta 2,5 veces más edema agudo de pulmón que los sujetos no diabéticos a pesar de que la extensión del infarto y la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo sean similares.

La aparición de edema agudo de pulmón en el curso de un infarto de miocardio es un signo de mal pronóstico. En el estudio Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI-II)<sup>43</sup>, el 27% de los pacientes que fallecieron en las primeras 18 h presentaban edema agudo de pulmón o shock cardiogénico. De hecho, su existencia implicaba el mayor valor predictivo de muerte (riesgo relativo de 6,0), en los primeros 42 días postinfarto. Considerando que el edema agudo de pulmón postinfarto es mucho más frecuente en los pacientes diabéticos, no es de extrañar que en este estudio estos enfermos presentaran a los 42 días del infarto una mortalidad doble que la de los sujetos no diabéticos. Las mujeres diabéticas presentaban un riesgo de muerte dos veces superior al de los varones diabéticos y cuatro veces mayor que el de los varones no diabéticos.

El aumento de mortalidad postinfarto en los pacientes diabéticos no se circunscribe al ingreso hospitalario sino que también se relaciona con períodos más prolongados. Así, por ejemplo, el estudio GISSI-2<sup>43</sup> demuestra que a los 180 días de haber presentado un infarto los diabéticos tienen una mortalidad mayor. Concretamente, las mujeres diabéticas presentaban una mortalidad del 14%, tres veces superior a la experimentada por las mujeres no diabéticas y 4,5 veces superior a la de los varones no diabéticos.

### Isquemia silente

Los pacientes diabéticos pueden presentar una reducción en su capacidad para sentir dolor al presentar un infarto, y de hecho la prevalencia de infartos de miocardio asintomáticos es superior en la población diabética. Es bien conocido que la aparición de cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia durante la prueba de esfuerzo, o de alteraciones en la perfusión coronaria durante la gammagrafía con talio, sin síntomas de angina se produce en los enfermos diabéticos con una prevalencia doble de la observada en la población general<sup>44,45</sup>. Este aumento en el umbral para reconocer una isquemia durante el ejercicio puede condicionar un aumento del riesgo de muerte por arritmia o infarto.

Se ha sugerido que la isquemia silente está causada por la denervación autonómica del corazón, hipótesis avalada por los estudios efectuados con neurotransmisores cardíacos marcados y con los tests de estudio de la función autonómica<sup>46</sup>. La disfunción autonómica inicialmente afectaría al sistema parasimpático,

hecho que produciría un predominio del tono simpático, un aumento de la frecuencia cardíaca, prolongación del intervalo QT y aumento del riesgo de muerte súbita.

## Manejo clínico del infarto

### Control glicémico

El efecto del control metabólico en el contexto de un infarto agudo de miocardio ha sido valorado recientemente en el estudio sueco DIGAMI (Diabetes mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction study)<sup>47</sup>. En él, un grupo de 620 pacientes, de los cuales más del 80% eran diabéticos tipo 2, fue aleatorizado para recibir, tras el infarto, tratamiento convencional o tratamiento intensificado mediante perfusión de insulina intravenosa las primeras 24 h, y posteriormente 4 dosis de insulina al día durante tres meses. Los pacientes con tratamiento intensificado presentaron una reducción de la mortalidad del 30% a los 12 meses, diferencia que se mantuvo con seguimientos de 3 a 5 años. En este estudio no se pudo determinar si el beneficio de la optimización del control era por reducción del tamaño del infarto, ya que en este grupo de enfermos las concentraciones enzimáticas eran menores, o por efecto del mejor control metabólico en las semanas y meses posteriores. Por otro lado, el hecho de que los pacientes que más se beneficiaron del tratamiento intensificado fueran los que nunca habían recibido insulina plantea la posibilidad de que la retirada de las sulfonilureas también desempeñe un papel, y como ya mencionamos anteriormente, sugiere que estos fármacos puedan tener una cierta cardiotoxicidad.

### Betabloqueantes

La administración aguda de betabloqueantes inmediatamente después de un infarto reduce su mortalidad, su extensión y la isquemia recurrente. Históricamente se ha considerado que los betabloqueantes podían implicar un riesgo para los diabéticos al disminuir su capacidad para reconocer las hipoglicemias, y por tanto, siempre ha existido una cierta resistencia para su uso. Hoy día existe una gran cantidad de información que permite asegurar que el uso de betabloqueantes en el postinfarto también es beneficioso para los pacientes diabéticos, incluso más que en los enfermos no diabéticos. Así, analizando en conjunto los resultados de los estudios efectuados hasta el momento, se observa que el uso de betabloqueantes disminuye en un 37% la mortalidad en los pacientes diabéticos, mientras que en el conjunto de los enfermos es del 13%<sup>48</sup>, beneficio que es similar al obtenido respecto al reinfarto.

### Trombólisis

El tratamiento trombolítico ha mejorado sustancialmente el curso del infarto agudo de miocardio y también parece que es en la población diabética donde mejores resultados ofrece. El estudio ISIS-II (Study of Infarct Survival-II) ha revelado que los pacientes diabéticos tratados con estreptocinasa tenían un 31% de mejoría en la supervivencia respecto a los pacientes tratados con placebo y esto era mejor que el 23% observado en la población no diabética<sup>49</sup>.

### Revascularización coronaria

Tanto el *bypass* como la angioplastia son técnicas efectivas para conseguir la revascularización coronaria en los pacientes diabéticos<sup>50</sup>. La cirugía coronaria no presenta una mayor mortalidad postoperatoria en los pacientes diabéticos, pero los resultados a largo plazo son peores, fundamentalmente por la persistencia de los factores de riesgo, especialmente la dislipemia.

Los resultados inmediatos de la angioplastia en los pacientes diabéticos son similares a los obtenidos en los pacientes no diabéticos, aunque a los seis meses el porcentaje de reestenosis es superior. En el estudio BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation trial)<sup>51</sup>, en el que se comparaba el efecto del *bypass* frente al de la angioplastia, se evidenció que la mortalidad de los diabéticos a los cinco años era superior con ambas técnicas. La supervivencia con *bypass* era del 81% y la de la angioplastia era del 66%.

Independientemente del mayor índice de reestenosis que presentan los enfermos diabéticos tras una angioplastia, es importante tener en cuenta que la afectación coronaria en los pacientes diabéticos suele ser más extensa y difusa y, por tanto, la posibilidad de conseguir una revascularización completa con esta técnica es menor. Por ello, la opción quirúrgica parece que es la más aconsejable en los pacientes diabéticos con afectación coronaria de más de un vaso, especialmente si ésta es difusa y los vasos son de pequeño calibre.

## MIOCARDIOPATÍA

Ya hemos comentado que en referencia a la población general la insuficiencia cardíaca congestiva es 2,4 y 5 veces más frecuente, respectivamente, en varones y mujeres con diabetes<sup>52</sup>. Esto sugiere que la diabetes es un factor de riesgo independiente para la aparición de disfunción ventricular probablemente a través de la aparición de una miocardiopatía específica de la diabetes<sup>53,54</sup>.

La disfunción ventricular izquierda asociada a la diabetes puede deberse a anomalías en la sístole o en la diástole o en ambas, si bien la disfunción diastólica aparecería en primer lugar en el curso de la enfermedad<sup>55</sup>. El estudio de la función miocárdica mediante

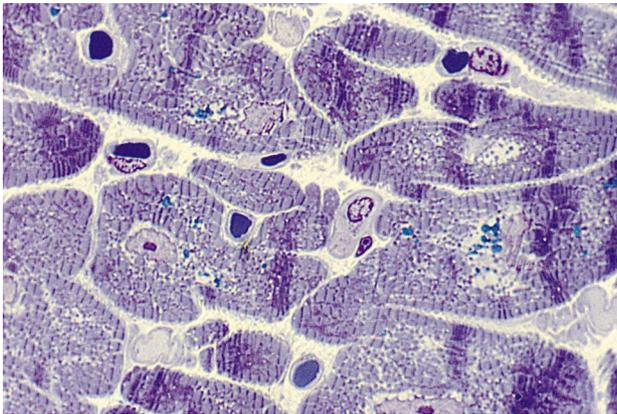


Fig. 1. Microscopia óptica (corte semifino, tinción azul de toluidina) de una biopsia miocárdica de un paciente con diabetes mellitus tipo 1 en la que se aprecian hipertrofia celular y fenómenos de miocitólisis (cortesía del Dr. Josep M.<sup>a</sup> Grau, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona).

técnicas no invasivas ha permitido describir alteraciones incluso en pacientes diabéticos asintomáticos<sup>56</sup>. En estos pacientes se ha demostrado una prolongación del período preeyectivo y un acortamiento del período eyectivo, correlacionando ambos con una reducción de la fracción de eyección en reposo y, por tanto, con un deterioro en la función sistólica. Por otra parte, en estos pacientes se ha descrito una prolongación del período de llenado protodiastólico, probablemente asociado a un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo, independiente de la coexistencia de hipertensión arterial. Además, se han observado alteraciones en la relajación diastólica del ventrículo izquierdo que podrían asociarse a volúmenes telediastólicos alterados y, por consiguiente, alteraciones en el *output* cardíaco. La consideración de la posible existencia de una afectación inicial de la función diastólica adquiere importancia a la hora de plantear la estrategia de detección precoz de la disfunción miocárdica en el paciente diabético<sup>55</sup>.

La existencia de la miocardiopatía diabética como entidad nosológica diferenciada y responsable de las alteraciones en la función contráctil miocárdica fue propuesta por Rubler et al en 1972 basándose en estudios post mortem<sup>57</sup>. En 4 pacientes con nefropatía diabética e insuficiencia cardíaca, que no presentaban arteriosclerosis ni otras causas de disfunción ventricular izquierda, la autopsia reveló la presencia de lesiones de Kimmelstein-Wilson asociadas a hipertrofia y fibrosis miocárdica. Estudios anatomopatológicos posteriores han apoyado esa descripción inicial. Diversos trabajos han descrito la presencia de fibrosis, infiltración del intersticio con material PAS positivo y alteraciones en la membrana basal de los capilares miocárdicos<sup>58,59</sup>. En el estudio efectuado por Anguera et al<sup>60</sup> se han estudiado mediante biopsia endomiocárdica 11 pacientes con diabetes tipo 1 asintomáticos, sin hi-

pertensión arterial ni evidencia de enfermedad coronaria demostrada por coronariografía. En todos ellos se observó hipertrofia de los miocitos y, en orden decreciente de prevalencia, fibrosis intersticial, miocitólisis y depósitos lipídicos (fig. 1). A diferencia de lo descrito en estudios anteriores no se encontraron alteraciones en los pequeños vasos.

Se han descrito diversos factores como posibles participantes en la etiología de la miocardiopatía diabética, entre ellos la isquemia silente y la hipertensión arterial. Algunos autores defienden que la miocardiopatía diabética no aparecería en ausencia de los dos factores citados o bien de complicaciones microvasculares propias de la diabetes o de la enfermedad coronaria<sup>61</sup>. Los resultados de Anguera et al<sup>60</sup> no parecen corroborar estos datos al haberse descartado la EC mediante coronariografía y no presentar la mayor parte de pacientes incluidos en el estudio complicaciones microvasculares. Otros factores implicados han sido alteraciones metabólicas en el uso de calcio intracelular, acumulaciones de ácidos grasos y competencia de sustrato entre glucosa y ácidos grasos<sup>61</sup>.

El único grupo de fármacos en cuyos estudios de insuficiencia cardíaca se han incluido pacientes diabéticos son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)<sup>62</sup>. El análisis del subgrupo de pacientes diabéticos demuestra que estos fármacos son igualmente efectivos en estos enfermos en términos de mortalidad y de reingreso por insuficiencia cardíaca que en los pacientes sin diabetes. Están indicados cuando existe disfunción sistólica y pueden beneficiar también a aquellos que presentan disfunción diastólica. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes debe llevarnos a considerar de todos modos la posible existencia de EC oculta, hipertensión arterial y la necesidad de mejorar el control metabólico. En animales de experimentación el adecuado control metabólico de la diabetes mellitus con insulina ha permitido prevenir la aparición de la miocardiopatía<sup>63</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. En: Harris M, editor. Diabetes in America (2.<sup>a</sup> ed.). Bethesda: National Institutes of Health, 1995; 233-235.
2. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. Diabetes Metab Res 1987; 3: 463-524.
3. Manson JE, Colditz GA, Stampfer M, Willet W, Krolewski A, Rosner B et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med 1991; 151: 1.141-1.147.
4. Barrett-Connors EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor fatal ischemic heart disease in women than in men? JAMA 1991; 265: 627-631.
5. Windgard DL, Barret-Connor EL. Heart disease and diabetes. En: Harris M, editor. Diabetes in America (2.<sup>a</sup> ed.). Bethesda: National Institutes of Health, 1995; 429-456.

6. Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centers. *Diabetologia* 1985; 28: 615-640.
7. Laakso M, Rönnemaa T, Pyörälä K, Kallio V, Puukka P, Penttilä I. Atherosclerotic vascular disease and its risk factors in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects in Finland. *Diabetes Care* 1988; 11: 449-463.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
9. King LG, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. En: Brownlee M, King LG, editores. *Chronic complications of diabetes*. Filadelfia-Londres: WB Saunders Company, 1996; 255-270.
10. Inoguchi T, Battan R, Handler E, Sportsman JR, Heath W, King GL. Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in aorta and heart of diabetic rats: different reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11.059-11.063.
11. Koya D, Jirousek MR, Lin Y-W, Ishii H, Kuboki K, King G. Characterization of protein kinase C  $\beta$  isoform activation in gene expression of transforming growth factor- $\beta$ , extracellular matrix components and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest* 1997; 100: 115-126.
12. Koya D, Lee IK, Ishii H, Kanoh H, King GL. Prevention of glomerular dysfunction in diabetic rats by treatment with d- $\alpha$ -tocopherol. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 526-535.
13. Kannel W, McGee D. Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 110: 1.100-1.109.
14. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
15. Bierman E. Atherogenesis in diabetes. *Atherosclerosis Thrombosis* 1992; 12: 647-651.
16. Chisolm G, Irwing K, Penn M. Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cell injury in diabetes. *Diabetes* 1992; 41 (Supl 2): 61.
17. Lyons T. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Diabetes* 1992; 41 (Supl 2): 67.
18. Sagel J, Colweel JA, Crook L, Laimins M. Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1975; 82: 733-738.
19. Davi G, Catalano I, Averna M, Candela R, Samaha J, Worley S et al. Thromboxano biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1.769.
20. Husted SE, Nielsen HK, Back JK, Beck-Nielsen H. Antithrombin III activity, Von Willebrand factor antigen and platelet function in young diabetic patients treated with multiple insulin injections versus insulin pump treatment. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 90-94.
21. Ceriello A, Quatraro A, Dello Russo P, Marchi E, Barbanti M, Milani MMR, Giuliano D. Protein C deficiency in insulin-dependent diabetes: a hyperglycemia-related phenomenon. *Thromb Haemost* 1990; 64: 104-107.
22. Gray R, Yudkinn J, Patterson D. Plasminogen activator inhibitor activity in diabetic and nondiabetic survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis Thrombosis* 1993; 13: 415-420.
23. Gray R, Yudkinn J, Patterson D. Enzymatic evidence of impaired reperfusion in diabetic patients after thrombolytic therapy: a role for plasminogen activator inhibitor? *Br Heart J* 1993; 70: 530-535.
24. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994; 94: 2.511-2.515.
25. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. *J Clin Invest* 1996; 98: 894-898.
26. Hsueh W, Law R, Saad M, Dy J, Feener E, King G. Insulin resistance and macrovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1996; 3: 346-354.
27. Nichaman MZ, Wear ML, Goff DJ, Labarthe DR. Hospitalization rates for myocardial infarction among Mexican-Americans and non-Hispanic whites: the Corpus Christi Heart Project. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 42-48.
28. Wang SL, Head J, Stevens L, Fuller JH. World Health Organization Multinational Study Group Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 305-312.
29. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wetworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
30. Fors ES, De Stefano F. Risk factors for mortality from all causes and from coronary heart disease among persons with diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1.220-1.230.
31. Fitzgerald AP, Jarret RJ. Are conventional risk factors for mortality relevant in type 2 diabetes? *Diabet Med* 1991; 8: 475-480.
32. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326: 1.406-1.416.
33. Pettitt DL, Lisse JR, Knowler WC, Bennett PH. Mortality as a function of obesity and diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 359-366.
34. Launbjerg J, Fruergaard P, Jacobsen HL, Madsen JK. Risk factors related to the 7-year prognosis for patients suspected of myocardial infarction with and without confirmed diagnosis. *Cardiology* 1992; 80: 294-301.
35. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
36. Schor S. The University Group Diabetes Program: a statistician looks at the mortality results. *J Am Med Assoc* 1971; 217: 1.673-1.675.
37. Kilo C, Miller L, Williamson J. The crux of the UGDP: spurious results and biologically inappropriate data analysis. *Diabetologia* 1980; 18: 179-185.
38. Leibowitz G, Cerasi E. Sulphonylurea treatment of NIDDM patients with cardiovascular disease: a mixed blessing? *Diabetologia* 1996; 39: 503-514.
39. Imamura Y, Tomoike H, Narishige T, Takahashi T, Kasuya H, Tekeshita A. Glibenclamide decreases basal coronary blood flow in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 1992; 263: 399-404.
40. Thornton JD, Thornton CS, Sterling DL, Downey JM. Protection from ischemic-reperfusion injury with adenosine pretreatment is reversed by inhibition of ATP sensitive potassium channels. *Cardiovasc Res* 1993; 72: 44-49.
41. Zuanetti G, Latini R, Maggioni A et al, on Behalf of GISSI-2 Investigators: influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1.788-1.793.
42. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 920-926.
43. Mueller H, Cohen L, Braunwald E and the TIMI investigators. Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1.254-1.260.
44. Nesto R, Philips R, Kett K, Hill T, Perper E, Young E et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and non diabetic patients: assesment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988; 108: 170-175.
45. Nesto R, Watson F, Kowalchuk G, Zarich S, Hill T, Lewis S et

- al. Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease: assesment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J* 1990; 120: 1.073-1.078.
46. Langer A, Freeman M, Josse R, Armstrong P. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assesment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 610-616.
  47. Malmberg K for DIGAMI Study Group. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Br Med J* 1997; 314: 1.512-1515.
  48. Kendall ML, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995; 123: 358-367.
  49. ISIS-2 Collaborative Study Group: randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
  50. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, Eaker E, Evans C, Foster ED. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients > 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study [CASS] registry). *Am J Cardiol* 1994; 74: 334-339.
  51. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-225.
  52. Kannel W, Hjortland M, Castelli W. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
  53. Soler NG, Bennett MA, Lamb P, Pentecost BL, Fitzgerald MG, Mullins JM. Coronary care for myocardial infarction in diabetics. *Lancet* 1974; 1: 475-477.
  54. Bourassa M, Gurne O, Bangdiwala S et al for the SOLVD investigators. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Supl A): 14A.
  55. Raev DC. Wich left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes Care* 1994; 17: 633-639.
  56. Ahmed SS, Jaferi GA, Narang RM, Regan TJ. Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am Heart J* 1975; 898: 153-158.
  57. Rubler S, Duglash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Brandwood AW, Grisham A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.
  58. Fisher VW, Barner HB, La Rose LS. Quadriceps and myocardial capillary basal laminae: their comparaisn in diabetic patients. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 331-341.
  59. Sutherland CGG, Fisher BM, Frier BM, Dargie HJ, More IAR, Lindop GBM. Endomyocardial biopsy pathology in insulin-dependent diabetic patient with abnormal ventricular function. *Histopathology* 1989; 14: 593-602.
  60. Anguera I, Magriñá J, Setoain FJ, Esmatjes E, Pare C, Vidal J et al. Bases anatomopatológicas de la disfunción ventricular latente en diabéticos. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 63-70.
  61. Bell DSH. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 1995; 18: 708-714.
  62. Moye LA, Pfeffer MA, Wun CC, Davis B, Geltman E, Hayes D et al. Uniformity of captopril benefit SAVE study: subgroup analysis. *Eur Heart J* 1994; 15 (Supl B): 2-8.
  63. Feinn FS, Miller-Green B, Dola B, Sonnenblick EH. Reversibility of diabetic cardiomyopathy in diabetic rabbits. *Am J Physiol* 1986; 250: H108-H113.