

## Diabetes y enfermedad coronaria

V. S. RUDICH, H. H. SCHARGRODSKY

Centro de Prevención de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto del Corazón, Hospital Italiano de Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 5/95 Aceptado: 8/95

Dirección para separatas: Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, (1181) Buenos Aires, Argentina

**La enfermedad aterosclerótica constituye la mayor causa de morbimortalidad en los pacientes diabéticos. El infarto de miocardio es más prevalente, su curso más tórpido y su pronóstico a corto y largo plazo peor, especialmente en las mujeres.**

**Se plantea un enfoque epidemiológico de la relación entre diabetes y enfermedad coronaria considerando tanto los efectos de la primera en los factores de riesgo coronario, cuanto los efectos directos de la diabetes, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en el desarrollo aterosclerótico y trombótico, ya que el exceso de enfermedad vascular en estos pacientes no se explica totalmente por la mayor prevalencia de los factores de riesgo coronario. REV ARGENT CARDIOL 1996; 64 (4): 333-343.**

*Palabras clave* Diabetes mellitus - Enfermedad coronaria - Factores de riesgo coronario

La enfermedad vascular aterosclerótica, en sus formas coronaria, cerebrovascular o vascular periférica, constituye la mayor causa de morbimortalidad en los pacientes diabéticos. El mecanismo subyacente todavía no se conoce con exactitud, pero parece ser, al menos en parte, diferente en los dos tipos de diabetes: insulino dependiente (DMID) y no insulino dependiente (DMNID).

La primera evidencia que surge de las autopsias es que los diabéticos tienen enfermedad coronaria aterosclerótica más difusa que los no diabéticos de la misma edad. (1-5) Aun en poblaciones con niveles bajos de enfermedad coronaria, ésta es siempre más extensa en los diabéticos. De igual forma, en la angina inestable la angioscopia muestra una incidencia mayor de placa ulcerada y trombo en estos pacientes. (6) Esta frecuencia mayor de lesiones complejas concuerda con el alto riesgo que tienen los diabéticos de desarrollar síndromes coronarios agudos.

Los diabéticos tienen un número mayor de vasos comprometidos, enfermedad más difusa, más lesiones complicadas y mayor prevalencia de lesión de tronco. La duración de la diabetes no se relaciona con la severidad de la aterosclerosis coronaria. (5, 7)

**Frecuencia de la enfermedad coronaria en diabéticos:** Puede valorarse en base a la prevalencia e incidencia de eventos isquémicos fatales y no fatales.

La prevalencia de la diabetes en el estudio de

Framingham (8) fue del 7,8% en los hombres y del 6,2% en las mujeres. En la República Argentina la prevalencia de DMNID es del 4% en ambos sexos combinados. (9) En el FRICAS (10) fue del 15% en los pacientes con infarto y del 9% en los controles, para ambos tipos de diabetes. Un relevamiento de factores de riesgo en Berazategui, Provincia de Buenos Aires, (11) halló una prevalencia de diabetes del 4,28%.

En los estudios de prevalencia, el factor limitante que puede hacer subestimar la coronariopatía en los diabéticos, es la gran mortalidad por enfermedad coronaria, que elimina a los más afectados.

En el estudio de la OMS, la prevalencia de enfermedad coronaria y vascular periférica tiene una gran variación interpoblacional, con las tasas más bajas en los diabéticos de las poblaciones con menor prevalencia de enfermedad aterosclerótica (chinos de Hong Kong y japoneses de Tokio). (12)

Cuando se diagnostica la DMNID, la prevalencia de las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica es alta, lo que explica que no se correlacione con la duración de la diabetes.

En los principales estudios poblacionales la incidencia de eventos coronarios fatales y no fatales es 1,5 a 3 veces mayor en los diabéticos de mediana edad y añosos que en no diabéticos de edad similar. (8, 13-19)

En el FRICAS, (10) el riesgo de infarto en los diabéticos tuvo un *odds ratio* de 1,9 ajustado por sexo, edad y otros factores de riesgo.

La incidencia de infartos silentes en la población de Framingham fue casi el doble en los diabéticos que en los no diabéticos (39% versus 29%) en ambos sexos combinados. (20)

Al considerar la mortalidad cardiovascular hay que tener en cuenta: 1) hay mayor probabilidad de detectar la enfermedad coronaria como causa de muerte en diabéticos por el control médico mayor de estos pacientes; 2) la miocardiopatía diabética, relacionada con la microangiopatía, causa o contribuye con un número indeterminado de muertes atribuidas a enfermedad coronaria. Parte de la morbimortalidad diabética puede explicarse por un efecto directo de la enfermedad sobre el músculo cardíaco; 3) la incidencia de enfermedad coronaria y su mortalidad es desproporcionadamente elevada en los diabéticos.

Incluso en Japón, que tiene una prevalencia baja de mortalidad vascular, la diabetes se asocia a mayor riesgo de mortalidad coronaria. (21)

La mortalidad cardiovascular en el paciente diabético es 2 a 4 veces más alta que en los no diabéticos; el riesgo relativo (RR) es peor para el sexo femenino, con variaciones según las series: 2,4 en los hombres y 3,4 en las mujeres; (22) en Framingham 2,1 en los hombres y 4,9 en las mujeres y el RR de muerte súbita fue de 1,4 en el sexo masculino y 3 en el femenino. (8)

La prevalencia baja de diabetes en la población general, y por ende el número bajo de diabéticos incluidos en los estudios, determinan que los intervalos de confianza para estimar la tasa de mortalidad y los RR sean amplios.

En la DMID, la nefropatía diabética es la causa principal de mortalidad durante las primeras décadas de la enfermedad, pero después este lugar es ocupado por la enfermedad vascular y particularmente la cardiopatía isquémica. (7) La mortalidad coronaria en pacientes con DMID no se relacionó con el tiempo de evolución de la diabetes, (22) pero sí con la nefropatía diabética. La hipertensión arterial sin nefropatía incrementa 6 veces el riesgo de enfermedad coronaria, pero cuando es secundaria a aquella se eleva a 15. La retinopatía proliferativa sin compromiso renal no se asoció a un riesgo mayor de cardiopatía isquémica. (13)

En la DMNID la enfermedad vascular es la causa principal de muerte, independientemente de la duración de la enfermedad. (7)

Hay que considerar dos aspectos para tratar de explicar la gran prevalencia de coronariopatía en el diabético: 1) los efectos directos de la diabetes, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en el proceso

aterosclerótico y trombótico; 2) los efectos de la diabetes en los factores de riesgo coronario.

**La hiperglucemia como factor de riesgo vascular.** La diabetes con manifestaciones clínicas es precedida por períodos de intolerancia a la glucosa. Se asocia con alteraciones de los factores de riesgo coronario, particularmente del perfil lipídico y la tensión arterial; por otra parte, estos individuos son hiperinsulinémicos, lo que podría constituir un factor adicional para desarrollar enfermedad vascular. (7) Las primeras observaciones que sugirieron una relación entre la intolerancia a la glucosa y la enfermedad vascular datan de 1965. Se observó una relación positiva no lineal entre glucemia y tasas de incidencia de enfermedad o muerte coronaria, con un gran incremento en los niveles más altos de distribución de la glucemia (> 130 mg/dl) en la población no diabética; (23) sin embargo, en la mayoría de los estudios, la relación no fue independiente de otros factores de riesgo en el análisis multivariado.

La relación posible entre grado y duración de la hiperglucemia y riesgo de enfermedad vascular en diabéticos es difícil de valorar, dado que el nivel de hiperglucemia en un momento, en estudios transversales, no refleja su nivel a lo largo del tiempo. El período en que permanece sobre el nivel umbral podría ser más relevante que su grado. No es posible conocer la duración de la hiperglucemia que precede al diagnóstico en la DMNID. En la DMID no se observó correlación entre glucemia y enfermedad coronaria, la que fue evidente en la DMNID; también los niveles de hemoglobina glucosilada se asociaron significativamente con la enfermedad vascular periférica. (24)

Estudios realizados con cultivo de tejidos demostraron que altas concentraciones de glucosa inhiben la replicación de las células endoteliales, impidiendo la reparación de lesiones. La hiperglucemia puede causar glucosilación no enzimática del colágeno y otras proteínas y contribuir al proceso aterosclerótico a través de la rigidez de la pared arterial y del eritrocito, promoviendo daño endotelial e incrementando la afinidad de los macrófagos por las LDL glucosiladas. (13, 25) La glucosa estimula la liberación del factor de relajación endotelial y de endotelina, que inducen la proliferación del músculo liso. (26)

**La insulina: una hormona aterogénica.** Evidencias experimentales (27, 28) sostienen que la hiperinsulinemia está relacionada con el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica a través de diversos mecanismos: aumenta la síntesis de colesterol y su transporte hacia las células del músculo liso, cuya proliferación estimula, promueve la síntesis de colágeno en la pared vascular, favorece la formación y disminuye la regresión de placas lipídicas y promueve

ve la producción de una variedad de factores de crecimiento. (29-34)

Muchas evidencias experimentales vinculan a la insulina con la aterosclerosis, pero la hiperinsulinemia no ocurre en forma aislada y generalmente revela una resistencia insulínica subyacente, por lo que es prácticamente imposible distinguir entre insulino-resistencia e hiperinsulinemia en la patogénesis de la aterosclerosis.

Los datos epidemiológicos se basan en estudios poblacionales prospectivos en individuos no diabéticos que mostraron en forma independiente que la hiperinsulinemia se asocia a un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular. (35) Estudios clínicos con pacientes diabéticos (7, 36) vinculan también la hiperinsulinemia con la enfermedad vascular. El nivel plasmático de péptido C está elevado más significativamente en diabéticos con enfermedad vascular que en aquellos sin ella. (7) A pesar de que en el análisis multivariado de los estudios poblacionales la hiperinsulinemia parece mostrar un valor predictivo independiente de otros factores de riesgo (incluyendo glucemia) para desarrollar enfermedad vascular, es difícil establecer cuán "independiente" es, pues se encuentra en estrecha relación con otros factores, como grado de obesidad, trigliceridemia y tensión arterial, y tiene una relación inversa con el colesterol HDL y el nivel de actividad física. (30, 31)

### Insulino-resistencia (IR)

En la IR los tejidos no responden normalmente a la acción de la insulina; se encuentra en la mayoría de las personas con intolerancia a la glucosa, con DMNID y en aproximadamente el 25% de los individuos no obesos con tolerancia normal a la glucosa. El páncreas normal responde a la IR aumentando la síntesis y secreción de insulina, para compensar el defecto. Mientras este incremento sea sostenido, la tolerancia a la glucosa permanece normal. Sin embargo, este balance se mantiene a expensas de una hiperinsulinemia. Llega un momento en que las células beta no pueden mantener la hiperinsulinemia para compensar la IR y la falta relativa de insulina lleva a una diabetes manifiesta. (34, 37) Esto explica por qué la DMNID se asocia con la hiperinsulinemia. Al empeorar aún más el estado diabético y la hiperglucemia, la insulinemia se reduce en términos absolutos.

Se reconoce a la hiperinsulinemia de la infancia como el mejor predictor de desarrollo de DMNID en el adulto. (31, 38)

El síndrome de IR, llamado también síndrome X metabólico, incluye variables relacionadas que tienden a presentarse en un individuo y son de gran importancia en la génesis de la enfermedad ateroscle-

Tabla 1  
Alteraciones lipídicas en DM

	DMID	DMNID
TG	↑ a*	↑ b
VLDL	↑ a*	↑
HDL	↓ a*	↓ x HDL <sub>2</sub>
	↑ x HDL <sub>2</sub>	
CT	⊥ ó ↑ a*	⊥ ó ↑ *
LDL	⊥ ó ↑ a*	⊥ ó ↑ *
Lp (a)	↑ a*	↑

a: Se normalizan con control glucémico. b: Se corrige parcialmente con control glucémico. \* Nefropatía DBT. • Las anomalías del metabolismo lipídico no se reflejan completamente en los dosajes lipídicos: *cambio cualitativo*. DMID: Diabetes mellitus insulinodependiente. DMNID: Diabetes mellitus no insulinodependiente. TG: Triglicéridos. VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. CT: Colesterol total. LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

rótica: resistencia tisular a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, incremento de triglicéridos de VLDL, disminución del colesterol HDL e hipertensión arterial. (34, 37)

### FACTORES DE RIESGO CORONARIO Y SU IMPACTO EN DIABÉTICOS VERSUS NO DIABÉTICOS

Hay que considerar tres aspectos: 1) el efecto de la diabetes y de la intolerancia a la glucosa en el nivel de los factores de riesgo; 2) el impacto de estos factores en el riesgo vascular del diabético comparado con el no diabético y 3) el exceso de enfermedad vascular en los diabéticos, inexplicable por los efectos de la diabetes sobre los factores de riesgo coronario.

### ALTERACIONES LIPIDICAS

#### 1) DMID

Los lípidos plasmáticos no se alteran en la DMID no complicada si el control metabólico es bueno. Sin embargo, cuando comienza a desarrollarse la nefropatía diabética, aún en las etapas iniciales de microalbuminuria, se observan modificaciones aterogénicas en los lípidos plasmáticos.

En la DMID insuficientemente tratada, los triglicéridos plasmáticos están elevados debido a un incremento de la lipólisis causada por deficiencia

insulínica. En los tejidos periféricos, la actividad disminuida de la lipoproteína lipasa (LPL) provoca una remoción insuficiente de los triglicéridos. Un tratamiento insulínico adecuado puede normalizar estas alteraciones (39-45) (Tabla 1).

La DMID parece tener efectos adversos mayores en el metabolismo de las LDL en mujeres que en hombres. (41)

## 2) DMNID

Las alteraciones lipídicas más frecuentes son un incremento de VLDL y triglicéridos. Cuando la trigliceridemia excede 400 mg/dl, indica en general una anomalía lipídica subyacente agravada por la diabetes mellitus.

Los pacientes con DMNID, y en especial las mujeres, tienen frecuentemente hipertrigliceridemia y ésta no se normaliza completamente con el control de la glucemia. En los estadios de intolerancia a la glucosa, los niveles de triglicéridos tienden a encontrarse elevados. (41) Esto es el resultado de un incremento en la producción de VLDL-triglicéridos por el hígado, secundario a la hiperinsulinemia y a una disminución del *clearance* del VLDL por una menor actividad de la LPL. (7) La obesidad, generalmente presente en estos pacientes, también contribuye a su desarrollo.

El colesterol total y el LDL se relacionan en forma directa con la glucemia y los niveles de hemoglobina glucosilada y en los dos tipos de diabetes los niveles disminuyen con el control metabólico.

En estos casos se observan cambios en la composición de las lipoproteínas, que las tornan más aterogénicas. Las LDL son más pequeñas, más densas y sufren glucosilación no enzimática (46) y las VLDL una mayor peroxidación. Esto aumenta la captación por los macrófagos y altera el metabolismo de las lipoproteínas.

Estudios clínicos mostraron que los niveles de triglicéridos se encuentran más elevados en los diabéticos con enfermedad vascular (coronaria, cerebrovascular o vascular periférica). (7)

Es controvertido el papel de los triglicéridos como factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria; en la mayoría de los estudios epidemiológicos esta relación se pierde en el análisis multivariado. (47) Sin embargo, parece ser cierto en los pacientes diabéticos. Los triglicéridos se relacionan con la incidencia de enfermedad cardiovascular en ambos tipos de diabetes. (48) El Paris Prospective Study, (49) tras 11 años de seguimiento de pacientes diabéticos NID o con intolerancia a la glucosa, propone a la hipertrigliceridemia como el predictor lipídico más potente de mortalidad coronaria. Aunque los triglicéridos no provoquen aterosclerosis en forma directa, las anomalías que inducen en el metabo-

lismo lipídico aumentan el riesgo de enfermedad coronaria. (6, 50)

En la población de Framingham se observó una relación inversa entre el colesterol HDL y la incidencia de enfermedad coronaria en ambos sexos en diabéticos y no diabéticos. (51)

Las alteraciones lipídicas en la DMNID son más acentuadas en las mujeres y pueden explicar parcialmente el exceso de mortalidad cardiovascular que presentan estos pacientes. Niveles de HDL  $\leq$  50 mg/dl y VLDL  $\geq$  20 mg/dl son predictores de mortalidad cardiovascular en estas mujeres. (52)

El impacto de los niveles de colesterol plasmático en el desarrollo de enfermedad cardiovascular es similar en diabéticos y no diabéticos. (7, 8)

## HIPERTENSION ARTERIAL (HTA)

### 1) DMID

La prevalencia de HTA no parece estar incrementada en la DMID no complicada; pero aún en las etapas más tempranas de la nefropatía diabética la tensión arterial tiende a aumentar. Hay una gran correlación entre HTA y proteinuria en diabéticos ID, lo que indica que en estos casos la HTA es de origen renal. (53) A medida que progresa la nefropatía se incrementan los valores de tensión arterial; en estos pacientes la proteinuria, más que la HTA aislada, es el factor de riesgo predominante.

La HTA en la DMID puede responder a dos etiologías: con menor frecuencia se trata de HTA esencial, la que rara vez cursa con nefropatía progresiva y se asocia con un riesgo cardiovascular leve o moderado, tiene la misma prevalencia que en la población general y no supone un pronóstico peor. La HTA secundaria a daño renal es mucho más frecuente y tiene una chance alta de progresar a la insuficiencia renal terminal y se asocia con un riesgo cardiovascular altísimo. (54)

La nefropatía diabética ocurre en aproximadamente el 35% de los pacientes con DMID. (55) Se caracteriza por proteinuria persistente ( $> 0,5$  g/24 horas), HTA, filtración glomerular decreciente y alteraciones en el perfil lipídico. La enfermedad progresa inexorablemente hasta la muerte urémica y en un tercio de los casos los decesos son de causa cardiovascular. (55)

Entre el 6 y el 20% de los pacientes no proteinúricos presentan microalbuminuria (excreción renal de albúmina de 30-300 mg/24 horas). Estudios prospectivos demostraron que estos pacientes tienen un riesgo 20 veces mayor de desarrollar nefropatía clínica (53, 55-57) y en general tienen una tensión arterial normal, pero significativamente más alta que la esperada para su edad. (55) La asociación entre tensión arterial aumentada y proteinuria está presente

bastante antes de la etapa de nefropatía clínica y ocurre en ausencia de deterioro de la función renal. La microalbuminuria se asocia con hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones lipídicas, esto último posiblemente como consecuencia de la hiperinsulinemia inducida por la resistencia insulínica. (58)

En la población de Framingham la hipertrofia ventricular izquierda fue un factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular y total, aun después de ajustar por tensión arterial y otros factores de riesgo. (59) Parecería que la magnitud de la hipertrofia para un valor de tensión arterial determinado es mayor en los diabéticos que en la población control. (54)

Los factores hereditarios juegan un papel importante en determinar la susceptibilidad a la nefropatía diabética. Una historia familiar de HTA incrementa la probabilidad de desarrollarla. (60)

La tasa de actividad del sistema de contratransporte sodio-litio del glóbulo rojo está genéticamente determinada, se asocia al riesgo de HTA esencial y es mayor en diabéticos proteinúricos y microalbuminúricos que en aquellos sin compromiso renal. (61)

Con respecto a la población general, la mortalidad cardiovascular es 4 veces mayor en los pacientes sin proteinuria y 40 veces mayor en los que tienen proteinuria y está determinada por el compromiso renal. (62)

La reducción de la densidad del heparan sulfato, componente común de la membrana basal glomerular y la íntima de los grandes vasos, que por diversos mecanismos (mantiene la adhesión intercelular en el endotelio, evita la oxidación de las LDL, mantiene las células musculares lisas en estado quiescente, etc.), previene el desarrollo de la aterosclerosis, sería responsable de la albuminuria y de la aterosclerosis prematura en diabéticos ID. (26)

Los diabéticos juveniles ID tienen, para el mismo grado de HTA, riesgo mayor de enfermedad vascular y mortalidad que los no diabéticos. (7)

## 2) DMNID

La prevalencia de HTA está incrementada en la DMNID y en la intolerancia a la glucosa (es 1,5 a 2 veces mayor que en la población no diabética). No se conocen las causas de esta prevalencia mayor; la obesidad la explica sólo parcialmente, ya que luego de corregir el peso persiste la diferencia. La hiperinsulinemia parece contribuir, ya que la insulina favorece la reabsorción tubular renal de sodio. (7)

En este grupo la relación entre enfermedad renal, HTA y enfermedad cardiovascular es mucho menos clara que en la DMID. La proteinuria no es necesariamente un marcador de deterioro renal progresivo aunque su presencia, aun como microalbuminuria, implica un pronóstico vascular peor. La microal-

buminuria es un factor de riesgo que duplica la mortalidad cardiovascular tanto en la DMNID como en no diabéticos y parece reflejar un compromiso vascular extenso. (54, 63, 64)

Los pacientes con DMNID y proteinuria pueden dividirse en dos grupos: con o sin enfermedad renal progresiva; los primeros son, generalmente, de raza negra, con altas chances de progresar a la insuficiencia renal terminal y un riesgo cardiovascular muy alto, comparable al de los diabéticos ID con nefropatía. (54)

La HTA en estos pacientes tiene la misma fuerza como factor de riesgo cardiovascular que en los no diabéticos. (8)

## TABAQUISMO

El tabaquismo tiene la misma prevalencia entre los diabéticos que en la población general.

En el seguimiento a 20 años del estudio de Framingham el impacto del tabaquismo en el riesgo de enfermedad cardiovascular fue similar en diabéticos y no diabéticos. (8) Es un predictor independiente de mortalidad en diabéticos ID, sobre todo en las mujeres, en las que duplica la mortalidad cardiovascular. (65)

## OBESIDAD

La mayoría de las personas con DMNID o intolerancia a la glucosa son obesas, lo que afecta en forma adversa el perfil de riesgo cardiovascular, a través de alteraciones en el metabolismo lipídico y de la HTA. El papel de la obesidad en la hiperinsulinemia y la resistencia insulínica parece particularmente importante.

Se demostró una asociación positiva de igual magnitud entre el grado de obesidad y el riesgo de enfermedad cardiovascular en diabéticos y no diabéticos. (8)

## ACTIVIDAD FISICA

En diabéticos y no diabéticos la relación inversa entre el nivel de actividad física y el grado de obesidad e insulinemia parecer ser de igual magnitud. (7) La actividad física es de gran valor en este grupo de pacientes, ya que mejora la tolerancia a la glucosa y complementa el tratamiento de la obesidad y la HTA.

## FACTORES HEMOSTATICOS

Los pacientes diabéticos tienen una producción menor de prostaciclina, independientemente del tipo de tratamiento y del control metabólico. (7) Las anomalías de la función plaquetaria, como mayor adhesividad y agregación, se explican por una síntesis incrementada por PG E2-alfa, F2-alfa, TX A2 y D2. (66, 67) Se observaron niveles plasmáticos aumentados de betatromboglobulina, factor 4 plaque-

tario y de los factores de coagulación V, VII y VIII. Las plaquetas presentan mayor actividad y menor vida media. La reactividad plaquetaria es constante y no observa el ritmo circadiano descrito en los pacientes no diabéticos, lo que puede explicar la presentación diferente de los infartos, a lo largo del día, en los dos grupos de pacientes. (68-70)

El aumento del fibrinógeno plasmático es el hallazgo más constante en los diabéticos y algunos estudios mostraron niveles mayores en los pacientes con enfermedad vascular. (7) Se demostró una disminución de la actividad fibrinolítica endógena y una respuesta menor a la administración exógena. (71, 72)

El aumento del fibrinógeno y de los factores VII y VIII es predictor de mortalidad cardiovascular en la población general. (73)

La actividad fibrinolítica basal fue significativamente menor en los diabéticos que luego morían de enfermedad cardiovascular que en vivos. (7) La diabetes desvía el sistema hemostático hacia un estado protrombótico e hipercoagulable.

#### **Inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-I)**

El PAI-I es el principal inhibidor de la trombolisis en condiciones fisiológicas. El aumento de su actividad en jóvenes sobrevivientes a un infarto los predispone al reinfarto. (74, 75) La insulino-resistencia se acompaña de niveles elevados de PAI-I: se demostró una buena correlación entre éste e insulinemia en la población normal, los obesos, la DMNID y la angina inestable. (76) Las medidas tendientes a disminuir la resistencia a la insulina, como el ayuno, la dieta y el ejercicio físico inducen una disminución concomitante de la insulinemia y los niveles de PAI-I; éste es producido por células endoteliales y por hepatocitos en cultivo; la síntesis es estimulada por concentraciones altas de insulina, de LDL y de VLDL.

En diabéticos sin enfermedad coronaria se describió un mecanismo fibrinolítico alterado y una mayor actividad de PAI.

Los pacientes diabéticos tienen una mortalidad alta por infarto de miocardio; las razones no se conocen con certeza, ya que no tienen infartos más extensos. (77) Las alteraciones en el mecanismo fibrinolítico parecen favorecer la trombosis y alterar la respuesta a la perfusión espontánea y farmacológica, predisponiendo a la retrombosis luego de una perfusión exitosa. (71) Se ha identificado PAI-I en los gránulos alfa de las plaquetas. La alta concentración de PAI-I, resultante de la agregación plaquetaria, parece tener un papel importante en el proceso de resistencia a la trombolisis: el PAI-I actúa como pseudosustrato del rTPA, uniéndose a él y formando complejos inactivos. (78)

Barbash y colaboradores demostraron en pacientes con infarto agudo una relación inversa entre la actividad del PAI-I al ingreso y la permeabilidad arterial luego del tratamiento trombolítico con rTPA. (72) En pacientes con concentraciones basales altas de PAI-I los fibrinolíticos administrados podrían neutralizarse parcialmente, reduciendo la probabilidad de reperfusión. (71) Gray y colaboradores demostraron que una actividad elevada de PAI-I al ingreso o la diabetes, se asocian independientemente a una tasa de reperfusión clínica menor tras la terapia trombolítica y a mayor probabilidad de reinfarto hospitalario. (79) El GISSI-2 mostró que la reperfusión exitosa, valorada por criterios clínicos, se alcanzó con menor frecuencia en los pacientes diabéticos y esto fue más evidente en las mujeres ID. (80) Los diabéticos tuvieron mayor mortalidad hospitalaria y en el seguimiento.

#### **Exceso de enfermedad vascular aterosclerótica en diabéticos inexplicable por el efecto de la diabetes en los factores de riesgo cardiovascular**

Los estudios poblacionales muestran que el valor predictivo de los factores de riesgo coronario mayores (hipercolesterolemia, HTA y tabaquismo) es casi similar en diabéticos de mediana edad o añosos que en no diabéticos de la misma edad. (8, 15, 17-19) Cuando el nivel de los factores de riesgo crece, se incrementa de manera similar el riesgo de enfermedad vascular, pero a cada nivel de factor de riesgo los diabéticos tienen un riesgo coronario 2 o 3 veces mayor, debido a un efecto independiente de la hiperglucemia/diabetes en la aterogénesis y/o trombogénesis. (13) Esto es mayor en las mujeres, en las que la diabetes se asocia generalmente con un perfil de riesgo más adverso que en los hombres.

#### **DISFUNCION ENDOTELIAL**

La vasodilatación dependiente del endotelio está alterada en la DMID, por una menor síntesis, liberación o actividad del factor de relajación endotelial. (81) El óxido nítrico tiene un papel protector en el desarrollo de la enfermedad vascular, ya que inhibe la agregación plaquetaria, la adhesión de los monocitos a la célula endotelial y la proliferación de las células musculares lisas. El endotelio diabético sintetizaría prostanooides vasoconstrictores, que atenuarían la relajación endotelio-dependiente. (81, 82).

La disfunción endotelial puede ser reproducida exponiendo tejido vascular a altas concentraciones de glucosa *in vitro* y puede ser restaurada por diversas sustancias, entre ellas *scavengers* de los radicales libres como la superóxido-dismutasa, lo que sugiere que las alteraciones son metabólicas y no por daño irreversible de la célula endotelial. Los estudios farmacológicos indican que los principales protagonistas son las

prostaglandinas vasoconstrictoras y los radicales libres; si la disfunción promueve la enfermedad vascular, la terapéutica podría ser útil para prevenir las complicaciones vasculares en el diabético.

### INFARTO DE MIOCARDIO EN EL PACIENTE DIABETICO

La prevalencia de la diabetes entre los pacientes con infarto de miocardio es de aproximadamente el 10% (8 a 18%), significativamente mayor que en la población control de igual edad. (83) Es aún mayor en las mujeres. (80, 83) En el GISSI-2 la prevalencia de diabetes fue mayor en la mujer para ambos tipos: DMID: mujeres 8,75% *versus* hombres 1,85% ( $p < 0,01$ ); DMNID: mujeres 23,7% *versus* hombres 13,8% ( $p < 0,01$ ). (80)

En los diabéticos ID se duplica el riesgo de infarto y probablemente éste sea aún mayor, ya que no están incluidos los infartos silentes. (83) Mientras que en la población general el riesgo de infarto es el doble para los hombres, en la diabetes es similar para ambos sexos; se pierde la protección que confiere el sexo femenino. En la población de Framingham el riesgo de enfermedad coronaria en la mujer diabética fue mayor que en el hombre no diabético; y la diabetes duplicó el infarto recurrente en la mujer pero tuvo un efecto insignificante en el hombre. (84)

El curso del infarto es más tórpido en el paciente diabético. El pronóstico a corto y largo plazo es peor y en las mujeres es más adverso que en los hombres: la tasa de mortalidad cardiovascular es más del doble en el hombre y más del cuádruple en la mujer comparados con pacientes no diabéticos. (8)

En el estudio GISSI-2 se analizó la influencia de la diabetes en la mortalidad del infarto. (80) El aumento de la mortalidad hospitalaria fue moderado para el sexo masculino y similar para ambos tipos de diabetes: DMID 8,7%; DMNID 10,1% *versus* no diabéticos 5,8%. Para el sexo femenino el aumento de la mortalidad fue marcado para la DMID (24%) y sólo levemente mayor para la diabetes DMNID (15,8%) *versus* la no diabética (13,9%). El análisis multivariado confirmó la implicancia pronóstica negativa de la diabetes, particularmente en la mujer ID y en el hombre NID: los riesgos relativos ajustados de los diabéticos *versus* los no diabéticos para mortalidad hospitalaria fueron 1,9 para mujeres ID (95% IC: 1,2-2,9) y 1,4 para hombres NID (95% IC: 1,1-1,8).

La mortalidad intrahospitalaria en diabéticos con infarto de miocardio fue del 28%, del 18% en los que sufrían su primer infarto y se elevó al 41% en los que tenían infarto previo. (85)

El efecto de la diabetes sobre la mortalidad hospitalaria en pacientes con infarto es especialmente importante en los menores de 65 años y no parece relevante en pacientes añosos, en los que el riesgo

relativo asociado a la diabetes declina con el aumento de la edad. (86, 87)

### COMPLICACIONES DEL INFARTO

Los pacientes diabéticos son más proclives a sufrir complicaciones durante el período agudo, como infarto recurrente, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, ruptura cardíaca, trastornos de la conducción sinoauricular y especialmente bloqueo auriculoventricular. (83, 86-88) Sólo algunos estudios encuentran mayor prevalencia del infarto anterior. (68) La mayor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en los diabéticos, y especialmente en las mujeres, es independiente del tamaño del infarto y de la función ventricular izquierda (88, 89) y es 4 veces más frecuente en las mujeres diabéticas que en las no diabéticas (16% *versus* 3,8%). (84) Esta mayor susceptibilidad es un factor determinante importante del pronóstico. En los diabéticos con infarto la mortalidad por falla de bomba ocurre en el 22% de las mujeres y en el 6% de los hombres. (85)

La diabetes parece dañar el miocardio, haciéndolo más vulnerable a la isquemia. Esto es evidente por la mayor prevalencia e incidencia de insuficiencia cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda asociada a la enfermedad. (84) También puede deberse a la presencia de miocardiopatía diabética subclínica. (89) La miocardiopatía diabética se caracteriza por hipertrofia, fibrosis, incremento del espesor de la membrana basal celular, depósitos intersticiales, microangiopatía (68, 88, 89) y compromiso de la función diastólica y/o sistólica en ausencia de enfermedad coronaria (macroangiopatía); pero cuando esta última se agrega sobre una miocardiopatía preexistente puede llevar a una evolución más tórpida del infarto. (68) Por otra parte, la HTA asociada a la diabetes puede acompañarse de alteraciones morfológicas y funcionales, exacerbando las consecuencias de la miocardiopatía diabética.

Las variables que auguran un pronóstico peor son: infarto tipo Q, infarto previo, sexo femenino, tratamiento insulínico antes de la admisión (controvertido), obesidad e infarto de cara anterior. (68) En la mujer la DMID es, por sí misma, un factor de riesgo fuerte para mortalidad posinfarto (temprana y tardía) (80).

### MORTALIDAD EXTRAHOSPITALARIA

La diabetes es un predictor independiente de mortalidad cardíaca, la cual oscila entre 26 y 62% en el primer año posinfarto y puede alcanzar el 79% a los 5 años. (68, 88, 90, 91)

La tasa de mortalidad al mes del infarto en los pacientes diabéticos es el doble (aun considerando edad, sexo e historia de infarto previo). (83) La mortalidad es significativamente mayor en los pacien-

tes con mal control metabólico, ya sea antes o al hospitalizarse. (83) Si bien el infarto *per se* contribuye a diversas alteraciones incrementando los niveles de catecolaminas y cortisol plasmático, la glucemia al ingreso augura un pronóstico peor si es mayor de 300 mg/dl. La cetoacidosis diabética ocurre en el 4% de los diabéticos y aumenta marcadamente la mortalidad del infarto. (68)

Aproximadamente el 5% de los pacientes con infarto son diabéticos no diagnosticados (68) que comparten el pronóstico de los diabéticos conocidos, ya que la duración de la enfermedad no parece influir en su mortalidad. (83)

En el GISSI-2 la tasa de mortalidad a los 6 meses mostró una diferencia entre los sexos similar a la mortalidad hospitalaria (mayor en hombres NID y en mujeres ID). (80) En la mujer diabética el pronóstico fue ominoso, aun en ausencia de disfunción ventricular antes del alta.

Cuando se desarrolla insuficiencia cardíaca, el 25% de las mujeres diabéticas experimenta un infarto recurrente o un evento coronario fatal, esto es, más del doble que los no diabéticos. (84, 92)

La mortalidad total entre los pacientes con infarto recurrente se duplicó en presencia de diabetes; la tasa de muerte súbita fue mayor en los diabéticos y similar en ambos sexos. (84)

De un análisis multivariado surgieron cuatro factores como determinantes pronósticos asociados a una evolución peor luego del alta para todos los grupos de pacientes: (91) rates pulmonares, FE < 40% medida por VTG radioisotópico, síntomas cardíacos con por lo menos un mes de evolución antes del infarto y > 10 EV/h en el Holter prealta. Para cada nivel de estratificación, la tasa de mortalidad fue mayor en los pacientes diabéticos. (90)

#### ISQUEMIA SILENTE Y DISAUTONOMIA DIABETICA

Los pacientes diabéticos y especialmente las mujeres padecen con mayor frecuencia infarto silente que aquellos sin diabetes (39% *versus* 22%). (20, 93, 94)

La isquemia silente (IS) también parece tener una prevalencia mayor en los diabéticos, aunque éste es un punto controvertido: (95-97) la incidencia de pruebas de esfuerzo positivas por ST, sin angina, es prácticamente el doble (69% *versus* 35%) respecto de los no diabéticos y está en relación con la disfunción autonómica. (68, 95)

Los pacientes que experimentan angina durante la prueba de esfuerzo sufren un retardo desde el umbral isquémico (medido por el infradesnivel del ST) hasta el umbral anginoso que duplica al de los no diabéticos y se correlaciona con el grado de la disautonomía diabética. (98)

Un estudio reciente clarifica el papel de la neuro-

patía autonómica en la fisiopatología de la IS: el grupo de diabéticos con IS mostró un desbalance autonómico caracterizado por una reducción de la función parasimpática tanto en pruebas clínicas como en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Este trabajo permitió observar que los pacientes diabéticos con IS de esfuerzo, comparados con los pacientes sintomáticos, tienen evidencias de disautonomía. Esta diferencia no se observó en los pacientes no diabéticos, lo que implica que la neuropatía subclínica es una causa importante de IS en el paciente diabético pero no en los no diabéticos. (99)

Por otra parte, los episodios isquémicos en la diabetes conservan el ritmo circadiano habitual, que sin embargo se pierde en la disfunción autonómica significativa. (100)

Las fibras parasimpáticas se afectan en primer lugar, llevando a un predominio simpático inicial. La disfunción simpática se presenta dentro de los 5 años siguientes y su manifestación clínica principal es la hipotensión ortostática, que se asocia a un mal pronóstico en el diabético, con una tasa de mortalidad a 3 años del 50%. (68) El 33% de estos óbitos es por muerte súbita. Se describió una relación entre la neuropatía diabética y el intervalo QT prolongado en el ECG: la combinación de un incremento relativo del tono simpático y/o una prolongación del intervalo QT incrementaría la probabilidad de arritmias letales. (68)

La presentación del infarto mediante síntomas atípicos como náuseas, vómitos, disnea y confusión es mucho más frecuente en el diabético (32 a 42% *versus* 6 a 15% en los no diabéticos). (68, 101)

Esta alteración en la percepción de los síntomas lleva al paciente a infravalorar la gravedad de la enfermedad, determinando la consulta muy tardía; el médico puede desjerarquizar el cuadro o confundirlo con hipo o hiperglucemia, con atención inadecuada en las primeras horas del infarto. Todo esto contribuye finalmente a una mayor morbimortalidad.

Es útil que el paciente diabético consulte con un trazado electrocardiográfico previo, ya que muchas veces de la comparación de este trazado surge la presunción diagnóstica del infarto. (68)

#### SUMMARY

#### DIABETES AND CORONARY HEART DISEASE

**Atherosclerosis constitutes the main cause of morbidity and mortality in diabetic patients.**

**In these patients myocardial infarction is more prevalent and with more complications and worse short and long term prognosis, specially in women. In this epidemiologic approach we analyze the re-**

**Relationship between diabetes and coronary heart disease, considering the effects of diabetes, hyperglucemia and hyperinsulinemia in the development of atherosclerosis and thromboposç The amount of vascular disease in these patients is not totally explained by the higher prevalence of risk factors for coronary heart disease.**

*Key words* Diabetes mellitus - Coronary heart disease -  
Coronary risk factos

#### Agradecimiento

Se agradece a la señorita Perla Rafinet, secretaria académica del Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires, por la confección de este manuscrito.

#### BIBLIOGRAFIA

- Robertson WB, Strong JP. Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab Invest* 1968; 18: 538-551.
- Kagan AR, Vemura K, Sternby NG y col. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in five towns. *Bull WHO* 1976; 53: 485-638.
- Zdanov VS, Viet AM. Atherosclerosis and diabetes mellitus. *Bull WHO* 1976; 53: 457-463.
- Crall FV, Robert WC. The extramural and intramural coronary arteries in juvenile diabetes mellitus. Analysis of nine necropsy patients aged 19 to 38 years with onset of diabetes before age 15 years. *Am J Med* 1978; 64: 221-230.
- Vigorite VS, Moore GW, Hutchins GM. Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity and duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol* 1980; 46: 535-542.
- Silva J, Escobar A, Collins T y col. Unstable angina: a comparison of angioscopic findings between diabetic and non-diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1994 (Suppl 1): 171A.
- Pyorala K, Laakso M, Vusitoga M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463-524.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
- Diabetes mellitus no insulinodendiente: Documento de consenso. *Rev Soc Arg Diabetes* 1991; 25: 30-38.
- Factores de riesgo coronario en América del Sur (FRICAS). Rama Argentina. XXI Congr Argent Cardiología, 1994.
- Pramparo P, Rozlosnik J, Schargrodsky H y col. Encuesta poblacional de factores de riesgo cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 1994; 62: 343-354.
- Keen H, Jarret RS. The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes: 2. Macrovascular disease prevalence. *Diabetes Care* 1979; 2: 187-195.
- Pyorala K. Diabetes and coronary artery disease: what a coincidence? *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 9): S8-S14.
- Herman JB, Medaline JH, Goldbourt V. Differences in cardiovascular morbidity and mortality between previously known and newly diagnosed adult diabetics. *Diabetologia* 1977; 13: 229-234.
- Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarret RJ, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: The Whitehall Study. *Br Med J* 1983; 287: 267-270.
- Eschwege E, Ducimetiere P, Thibut N y col. Coronary heart disease in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res* 1985; (Suppl 15): 41-45.
- Reumanen A, Laakso M, Pyorala K. Cardiovascular and coronary heart disease mortality of diabetes and non-diabetics: impact of risk factors (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 600.
- Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A y col. An impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. *Br Med J* 1989; 299: 1127-1131.
- Stamler J, Vaccaro O, Wentwart D, Neaton J. Clinical diabetes and cardiovascular risks: 10 year mortality data on the 361.662 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT) (abstract). *Circulation* 1990; 81: 6.
- Margolis JR, Kannel WB, Feinleib M y col. Clinical features of unrecognized myocardial infarction silent and symptomatic. Eighteen years follow up. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1973; 32: 1-7.
- Sasaki A, Vehara M, Hoiuchi N, Hasagawa K. A long-term follow-up study of japanese diabetic patients: mortality and causes of death. *Diabetologia* 1983; 25: 309-312.
- Krolewsky AS, Krolewsky E, Warram JH y col. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59: 750-755.
- Barret-Connor E, Wingard DL, Criqui MH, Suárez L. Is borderline fasting hyperglycemia a risk factor for cardiovascular death? *J Chron Dis* 1984; 37: 773-779.
- Welborn TA, Knuiman M, Mc Cann V y col. Clinical macrovascular disease in caucasoid diabetic subjects: logistic regression analysis of risk variables. *Diabetologia* 1984; 27: 568-573.
- Brownlee M, Cerami A, Classara H. Advanced glycosylation and products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-1321.
- Deckert T, Jensen T, Feldt-Rasmussen B y col. Albuminuria a risk marker of atherosclerosis in insulin dependent diabetes mellitus. *Cardiovasc Risk Factors* 1991; 1: 347-360.
- Stout RW. The role of insulin in atherosclerosis in diabetes and non-diabetes. *Diabetes* 1981; 30 (Suppl 2): 54-57.
- Stout RW. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1991; 90: 625-655.
- Fontbonne A, Charles MA, Thibult N y col. Hiperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15 year follow-up. *Diabetologia* 1991; 34: 356-361.
- Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979; 2: 131-141.
- Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentration. *Diabetes Care* 1979; 2: 154-160.
- Cruz AB, Amatuzio DS, Grande F, Hay LJ. Effect of intraarterial insulin on tissue cholesterol and fatty acids in alloxan-diabetic dogs. *Circ Res* 1961; 9: 39-43.
- Stamler J, Pick R, Katz LN. Effect of insulin in the induction and regression of atherosclerosis in the chicken. *Circ Res* 1960; 8: 572-576.
- De Fronzo R. Insulin resistance, hyperinsulinemia and coronary artery disease: a complex metabolic web. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 11): S1-S16.
- Jarrett RJ. Is insulin atherogenic? *Diabetologia* 1988; 31: 71-75.
- Early K, Walker J, Hill C, Viberti G. Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 673-677.
- Reaven GM. Banting Lecture. Role insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
- De Fronzo RA, Ronadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis

- of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 318-368.
39. Goldberg RD. Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 1981; 4: 561-572.
  40. Nikkila E. High density lipoproteins in diabetes. *Diabetes Care* 1981; 30 (Suppl 2): 82-87.
  41. Walden CE, Knoop RH, Wahl PW y col. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 1984; 311: 953-959.
  42. Robbins DC, Howard BV. Lipoprotein(a) and diabetes (Editorial). *Diabetes Care* 1991; 14: 347-349.
  43. Hafine SM, Tuttle KR, Rainwater DL. Decrease of lipoprotein(a) with improved glycemic control in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1991; 14: 302-307.
  44. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992; 15: 1141-1155.
  45. Barrett-Connor E, Witztum J, Holdbrook M. A community study of high density lipoprotein in adult non-insulin-dependent diabetics. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 186-192.
  46. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28: 613-628.
  47. Hulley S, Rosenman R, Bawol R, Brand R. Epidemiology as a guide in technical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980; 302: 1383-1389.
  48. Janka HV. Five-year incidence of major macrovascular complications in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1984; 15 (Suppl Series): 15-19.
  49. Fontbonne A, Eschluége E, Cambie F y col. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-304.
  50. Garg A, Grundy S. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 153-169.
  51. Gordon T, Castelli WP, Hjortland M y col. Diabetes, blood lipids and the role of obesity in coronary risk for women. Framingham Study. *Ann Int Med* 1977; 87: 393-397.
  52. Goldsmith M, Barrett-Connor E, Edelstein SH y col. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation* 1994; 89: 991-997.
  53. Mathieson ER, Ronn B, Jensen T y col. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990; 39: 245-249.
  54. Drury P. Blood pressure and hypertension as risk factors in diabetes. *Cardiovasc Risk Factors* 1991; 1: 328-335.
  55. Viberty G. Diabetic nephropathy links with hypertension and atherosclerosis. *Cardiovasc Risk Factors* 1991; 1: 368-374.
  56. Viberti G, Hill R, Jarret R. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 1430-1432.
  57. Mogensen C, Christensen C. Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent diabetic patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
  58. Sampson M, Chambers J, Spriggins D, Drury P. Echocardiographic evidence of relative left ventricular hypertrophy in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1988; 32: 539A.
  59. Levy D, Garrison R, Sabage D y col. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
  60. Krolewski A, Canessa M, Warrams S y col. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1985; 318: 140-145.
  61. Mangili R, Bending J, Scott G y col. Increased sodium-lithium counter-transport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 1988; 318: 146-150.
  62. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1987; 294: 1651-1654.
  63. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360.
  64. Yudkin JS, Forest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1980; 2: 530-533.
  65. Scala Moy C, Laporte R, Dorman J y col. Insulin dependent diabetes mellitus mortality: the risk of cigarette smoking. *Circulation* 1990; 82: 37-43.
  66. Sagel J, Cowell J, Crook L, Laimans M. Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1975; 82: 733-738.
  67. Davi G, Catalano I, Averna M y col. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1669-1674.
  68. Jacoby R, Nesto R. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 736-744.
  69. Hjalmarson A, Gilpin M, Nicod P y col. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 267-275.
  70. Stubbs M, Jiménez A, Yamane M y col. Platelet hyperreactivity in diabetics: relation to the time of onset of myocardial infarction (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 119A.
  71. Gray R, Yudkin J, Patterson D. Plasminogen activator inhibitor: a risk factor for myocardial infarction in diabetic patients. *Br Heart J* 1993; 70: 530-536.
  72. Barbash GI, Hod H, Roth A y col. Correlation of baseline plasminogen activator inhibitory activity with patency of the infarct related artery after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1231-1235.
  73. Meade T, Chakrabarti, Haines A. Hemostatic function and cardiovascular deaths. Early results of the prospective study. *Lancet* 1980; 1: 1050-1054.
  74. Hamsten A, Wiman B, Defaire y col. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1557-1563.
  75. Hamsten A, Walldius G, Szamosi A y col. Plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991; 34: 457-462.
  77. Gwilt DJ, Petri M, Lewis PW y col. Myocardial infarct size in diabetic patients. *Br Heart J* 1985; 54: 466-472.
  78. Levy M, Biemond BJ, Van Zonneveld AJ y col. Inhibition of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) activity results in promotion of endogenous thrombolysis and inhibition of thrombus extension in models of experimental thrombosis. *Circulation* 1992; 68: 315-320.
  79. Gray R, Yudkin J, Patterson D. Enzymatic evidence of impaired reperfusion in diabetic patient after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A role for plasminogen activator? *Br Heart J* 1993; 70: 530-536.
  80. Zuanetti G, Latini A y col. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: Data from the GISSI-2 Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1788-1794.
  81. Johnstone M, Creager S, Scales K y col. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510-2516.
  82. Cohen R. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87 (Suppl V): V-67-V-76.
  83. Rytter L, Troelsen S, Beck-Nielsen H. Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 230-234.

84. Abbott R, Donahue R, Kannel W, Wilson P. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456-3460.
85. Savage MP, Frolewski A, Kemien G y col. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as a prognostic factor. *Am J Cardiol* 1988; 62: 665-669.
86. Cooper R, Pacold I, Ford E. Age-related differences in case-fatality rates among diabetic patients with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1991; 14: 903-908.
87. Czyzk A, Krolewski A, Szablowski S y col. Clinical course of myocardial infarction among diabetic patients. *Diabetes Care* 1980; 4: 526-529.
88. Stone P, Muller J, Hartwell T y col. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49-57.
89. Zarich S, Nesto R. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118: 1000-1012.
90. Smith J, Marcus F, Serokman R y col. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 718-721.
91. Sprafka M, Burke G, Folsom A y col. Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival. The Minnesota Heart Survey. *Diabetes Care* 1991; 14: 537-543.
92. Gilpin E, Ricon F, Dittrich H y col. Factors associated with recurrent myocardial infarction within one year after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 121: 457-465.
93. Kannel WB, Abott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: An update on the Framingham Study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1144-1147.
94. Niakan E, Harati Y, Rolak L y col. Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2229-2230.
95. Murray D, O'Brien T, Mulrooney R, O'Sullivan D. Autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia on exercise testing in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1990; 7: 580-584.
96. Nesto R, Phillips R, Kett K y col. Angina and exertional myocardial ischaemia on exercise testing in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1990; 7: 580-584.
97. Callahan PR, Froelich VF, Klein J y col. Exercise-induced silent ischemia: age, diabetes mellitus, previous myocardial infarction and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1175-1180.
98. Ambepitya G, Kopelman P, Ingram B y col. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of angular percentual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 72-77.
99. Marchant B, Umchandran V, Stevenson R y col. Silent myocardial ischemia: role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1433-1437.
100. Zarich S, Waxman S, Freeman R y col. Effect of autonomic nervous system dysfunction on the circadian pattern of myocardial ischemia in diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 956-962.
101. Nesto R, Phillips R. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes patients. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl 4C): 40-47.

## FE DE ERRATAS

En REV ARGENT CARDIOL 1996; 64 (3), pág. 245, en el encabezamiento del trabajo "Estudio multicéntrico nacional de pravastatin en la hipercolesterolemia primaria", donde dice "Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología", fue omitido el signo tipográfico que debía referir dicha línea al Dr. C. Paterno, en su carácter de Asesor de dicho Consejo. El Consejo, como organismo de la SAC, es ajeno al trabajo publicado.