

## Capítulo 4

# EI PACIENTE DIABÉTICO CARDIÓPATA

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 representa en los países desarrollados una de las epidemias del siglo XXI.

La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de mortalidad en individuos con diabetes. Se ha demostrado un aumento en la prevalencia de insuficiencia cardiaca en los pacientes diabéticos, independientemente de enfermedad coronaria e Hipertensión<sup>1,2</sup>. La prevalencia de fallo cardiaco es de un 20% en población diabética comparada con 4-5% en controles sanos. Esta elevada prevalencia sugiere la existencia de una miocardiopatía diabética específica.

La primera evidencia epidemiológica de asociación entre insuficiencia cardiaca y DM se realizó por Kannel y McGee en el estudio Framingham; hace más de 30 años. Demostraron un riesgo relativo de fallo cardiaco en pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria ó enfermedad reumática de 3.8 en varones y 5.5 en mujeres.<sup>3</sup>

En un mismo sentido Nichols y cols. realizaron un estudio con 9591 pacientes diabéticos tipo 2 y controles sanos, en el mismo hallaron que el grupo de diabéticos presentó un 11.8% insuficiencia cardiaca frente a 4.5% en el de no diabéticos. Además los diabéticos sin insuficiencia cardiaca al inicio estudio la desarrollaban con más frecuencia en los 30 meses siguientes (7.7 frente a 3.4%)<sup>4</sup>. Asimismo, en un ámbito específico como es la hospitalización, el estudio OPTIMIZE-HF demostró una alta tasa de diabetes entre pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca. (42%).<sup>5</sup>

Es bien conocido que la frecuencia de insuficiencia cardiaca aumenta con la edad. Bertoni et al demostraron que en los diabéticos este aumento es mucho más notable<sup>6</sup>.

No solo los diabéticos presentan con más frecuencia insuficiencia cardiaca sino que cuando la diabetes se asocia a esta entidad parece empeorar el pronóstico. Entre los pacientes con insuficiencia cardiaca, aquellos con diabetes presentan tasas de mortalidad mayor. Esta relación fue demostrada en el estudio SOLVD<sup>24</sup> que incluía 6791 pacientes, de los cuales 1310 eran diabéticos. Durante un seguimiento de 3 años los pacientes diabéticos presentaban un riesgo relativo de 1.6 de hospitalización por insuficiencia cardiaca; una mortalidad mayor por cualquier causa (32 frente a 22%); mayor mortalidad cardiovascular (28 frente a 19%) y mayor mortalidad por insuficiencia cardiaca (11 frente a 6%).

En el presente capítulo, profundizaremos en la asociación diabetes y cardiopatía (Insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica), haciendo especial hincapié en las implicaciones que esta asociación comporta en el manejo diagnóstico y terapéutico del diabético cardiópata.

## Preámbulo fisiopatológico.

A pesar de que existen controversias en cuanto a la fisiopatología los hallazgos histopatológicos más prominentes de la miocardiopatía del diabético son:

-Fibrosis perivascular y/o intersticial

-Hipertrofia miocelular.

-Microangiopatía diabética

-Acúmulos de material PAS-positivo e incremento de las concentraciones miocárdicas de triglicéridos y colesterol.<sup>7,8,9</sup>

La **fibrosis miocárdica** por acúmulo de colágeno, y de depósitos de productos finales de la glicación, pueden aumentar la rigidez en el ventrículo izquierdo y en consecuencia, favorecer la disfunción diastólica.<sup>10</sup>

La **microangiopatía intramiocárdica**<sup>11</sup> y la **disfunción endotelial** condicionan la capacidad del lecho vascular para atender los requerimientos metabólicos. Esta capacidad puede estar reducida por un tono anormal de los vasos epicárdicos y una disfunción microvascular. Los diabéticos presentan una disfunción endotelial por la inactivación del óxido nítrico por productos finales de la glicación y un aumento en la generación de radicales libres.

Añadiéndose a todo esto se asocian **factores metabólicos**<sup>12</sup>. Así, la hiperglucemia, la alteración en la captación de glucosa por el miocardio y el elevado recambio de ácidos grasos libres puede contribuir a la disfunción miocárdica asociada a la diabetes.

La **Neuropatía autonómica**, puede también desempeñar un papel en el desarrollo de disfunción ventricular izquierda. La estimulación simpática mejora la contracción e incrementa la relajación ventricular izquierda, facilitando la recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico. Los estudios realizados en autopsias demostraban una depleción de los depósitos de catecolaminas en el miocardio del diabético cardiópata.

La macroangiopatía en este órgano, manifestada como la **de aterosclerosis coronaria**, es la causa subyacente de disfunción ventricular izquierda en 2/3 de los pacientes. Si la prevalencia de cardiopatía isquémica en la población general es del 3% al 5%, en los pacientes con diabetes mellitus se eleva al 20%. En los diabéticos, la probabilidad de desarrollar enfermedad coronaria es 2 veces mayor que en la población general. Además, los eventos coronarios en estos pacientes cursan con una mortalidad más elevada, en comparación con los no diabéticos, lo que explica que más de la mitad de los diabéticos mueren por eventos coronarios.<sup>13</sup> La alteración del metabolismo lipídico e hidrocarbonado (por insulinoresistencia y aumento de ácidos grasos libres) generan disfunción endotelial, primer paso en el desarrollo del proceso aterosclerótico. Estos mecanismos asociados a un aumento del tono simpático, contribuyen a la formación de las placas fibróticas y la alteración del músculo liso vascular. Las placas ateroscleróticas en los diabéticos son más vulnerables a la rotura, y la actividad plaquetaria y coagulabilidad que se hallan incrementadas, propenden a mayor trombogenicidad; lo que explica la peor evolución del paciente diabético coronario. En los diabéticos con coronariopatía e insuficiencia cardíaca (IC), nuevos eventos coronarios serán la principal causa de progresión de la disfunción ventricular. Por ello es determinante en pacientes con enfermedad coronaria instaurar medidas efectivas para prevenir la aparición de IC.

Por último esta el efecto de las **comorbilidades frecuentemente asociadas a la diabetes**, como dislipidemia, HTA, hipercoagulabilidad, obesidad e inflamación sistémica, que forman parte del síndrome de insulinoresistencia, y que están en parte reguladas por la activación de receptores PPARs.

La traducción clínica de todas estas alteraciones histopatológicas y estructurales podrían ser las que se mostró el estudio Strong Heart. En este, se evidenció que los pacientes diabéticos comparados con no diabéticos, presentaban incremento de la masa y grosor de la pared del ventrículo (hipertrofia ventricular izquierda), mayor rigidez arterial y función sistólica reducida. Estas alteraciones eran independientes del índice de masa corporal y de la presión arterial<sup>8</sup>

Las consecuencias funcionales son por tanto la disfunción diastólica y sistólica. La primera en gran medida deriva de la fibrosis miocárdica y de la hipertrofia asociada. En pacientes diabéticos asintomáticos ya existen alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo, que se relacionan con la duración de la diabetes y la existencia de otras complicaciones microvasculares.

Los datos sobre la incidencia de disfunción diastólica en diabéticos en los diferentes estudios, varían según el método diagnóstico utilizado y las características clínicas de los pacientes incluidos. Estudios iniciales con ecocardiografía-Doppler estimaron la incidencia en el 29%<sup>14</sup>. Otros trabajos con esta técnica diagnóstica han detectado una incidencia de disfunción diastólica entre diabéticos jóvenes del 35-43%; y de un 43-71% entre los diabéticos de mediana edad, todos ellos asintomáticos<sup>15</sup>. Poirier et al<sup>16</sup> en 46 pacientes diabéticos tipo II sin enfermedad cardíaca clínicamente detectable hallaron disfunción diastólica en el 60%. Con la ventriculografía isotópica, la incidencia oscila entre: 21-28%<sup>17</sup>

La disfunción diastólica aislada, con función sistólica intacta suele preceder al subsiguiente deterioro de la función cardíaca<sup>18</sup>.

La disfunción sistólica en los diabéticos, de la misma manera que la disfunción diastólica, puede ser subclínica. Announu et al. hallaron en un grupo de pacientes diabéticos menor fracción de eyección media al compararlos con un grupo de sujetos control (19). Estudios realizados con técnicas ecocardiográficas complejas como el Ecocardiograma doppler tisular (DTI) han permitido conocer que la disfunción sistólica subclínica es frecuente en diabéticos. El DTI permite diferenciar si la sístole depende más de las fibras musculares circulares o de las longitudinales. Estas últimas son más subendocárdicas y suelen afectarse en diabéticos porque esta región es más vulnerable a la isquemia y a la fibrosis. Así un hallazgo frecuente en pacientes diabéticos es que la sístole dependa más de las fibras circulares, que compensan la disfunción de las fibras longitudinales, manteniéndose la sístole. Todo esto es detectable por EDT. Fang et al. demostraron utilizando esta técnica una reducción de la función sistólica en diabéticos normotensos cuando se comparaban con controles (20).

La información que aporta la ecocardiografía puede ser completada con tests de esfuerzo que proporcionan datos para detectar disfunción cardíaca latente o subclínica. En relación a los mismos las opciones son la ecocardiografía de esfuerzo o estrés y la prueba de esfuerzo con isótopos.

## **Problemas frecuentes en el manejo habitual**

La diabetes facilita por un lado la existencia en el corazón del diabético de unas alteraciones estructurales características que se ha querido encuadrar como una entidad cardiológica diferenciada, la miocardiopatía diabética cuyos componentes analizamos con anterioridad. Por otro lado, la diabetes potencia notablemente el desarrollo de coronariopatía a la vez que condiciona la expresión clínica de la enfermedad coronaria. Clásicamente se ha considerado que en estos enfermos no se presenta con sus síntomas habituales. Por tanto cabe preguntarse:

- ¿Qué dificultades diagnósticas encontramos en la valoración clínica del diabético cardiópata? ¿cómo podemos superar estas dificultades?

Las directrices del tratamiento farmacológico, en principio, no difieren de las de los pacientes no diabéticos. ¿Existen elementos que pueden condicionar diferencias en la terapéutica de estos enfermos en relación al manejo convencional?

- Los Beta-bloqueantes facilitan el aumento de peso y disminuyen la sensibilidad a la insulina. A pesar de todo ¿Los beneficios que aportan en los diabéticos con insuficiencia cardíaca compensan estos problemas?
- Los diuréticos producen hiperglucemia y el diabético además, podría ser más susceptible de sufrir diselectrolitemias asociadas a su uso. ¿Hemos de adoptar precauciones especiales cuando los indicamos en pacientes diabéticos?
- El bloqueo del sistema renina angitensina con IECAS o ARA II forma parte esencial de las estrategias de tratamiento del paciente insuficiencia cardíaca ya sea esta sistólica o diastólica ¿han demostrado los IECAS y ARA II beneficios por igual en el paciente diabético con insuficiencia cardíaca? ¿Pueden aportar beneficiós adicionales en el control metabólico de estos enfermos?

No sólo es necesario contemplar como puede afectar el tratamiento de la coronariopatía o la insuficiencia cardíaca al control metabólico de la diabetes, sino que en un sentido inverso, habría que plantearse como puede afectar el tratamiento de la diabetes al curso de la insuficiencia cardíaca o a la enfermedad coronaria.

- ¿Cuáles son los condicionantes para el uso de los diferentes antidiabéticos orales (ADO) en los diabéticos con Insuficiencia Cardíaca o coronariopatía?

### **¿Qué dificultades encontramos en la valoración clínica del diabético cardiópata?**

Clásicamente se ha considerado que en el diabético la falta de síntomas en patologías graves como la enfermedad coronaria dificulta su diagnóstico y, por tanto, es causa en la demora en su tratamiento. Canto et al. documentaron que una alta proporción de diabéticos que ingresaban en el hospital con el diagnóstico de infarto de miocardio no referían dolor torácico (21). En el mismo

sentido, estudios posteriores han evidenciado que el dolor torácico es menos frecuente en estos pacientes y sin embargo, síntomas como la disnea durante los episodios isquémicos son más habituales (22,23).

DeVon et al. evidenciaron que la edad y la historia de diabetes eran los principales predictores de ausencia de dolor torácico en una muestra de 272 pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo. No sólo la diabetes en sí era un factor predictor de esta presentación atípica de la enfermedad coronaria, sino que también lo fue el tiempo de evolución de la misma. El dolor estaba ausente sobre todo en diabéticos de más de 10 años de evolución (24). Para acabar de complicar la valoración clínica del diabético cardiópata, los síntomas relacionados con las fluctuaciones de la glicemia (epigastralgia, acortamiento de la respiración, diaforesis y pirosis gástrica) pueden confundirse con los que estos pacientes presentan durante los eventos coronarios (25,26).

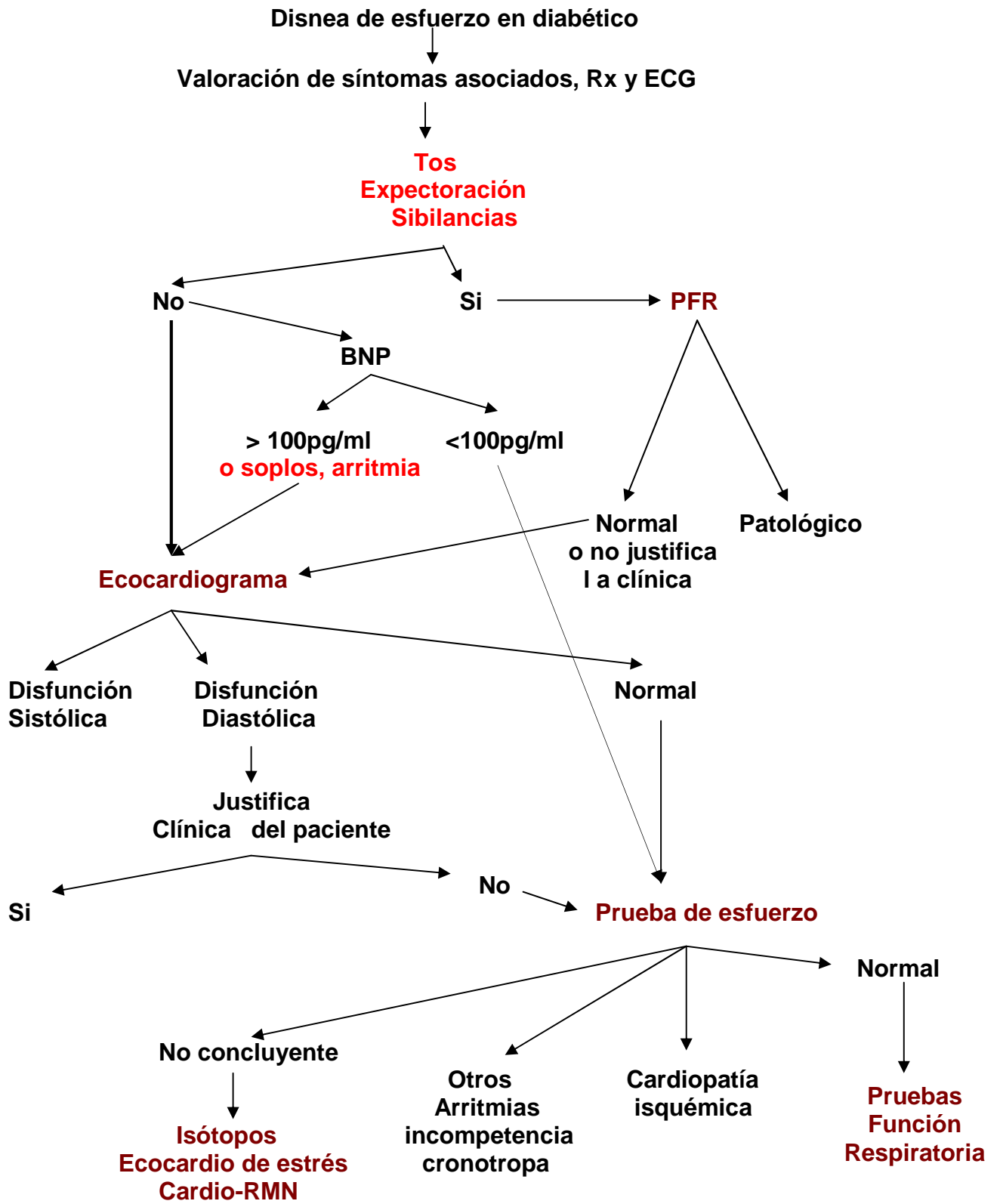
## **¿Cómo podemos superar estas dificultades?**

La dificultad diagnóstica que implica la presentación atípica de la clínica coronaria en estos enfermos, muchas veces como hemos explicado sin dolor, y con síntomas aislados como la disnea, obliga a replantear en estos pacientes las estrategias diagnósticas habituales. Para complicar más las cosas, la disnea además también puede ser la forma de presentación de otras patologías cardiológicas relacionadas o no con la enfermedad coronaria como la insuficiencia cardiaca y también, puede ser el primer síntoma de una bronconeumopatía o hiperrreactividad bronquial no conocidas.

La información clínica que pueden aportar una correcta anamnesis y exploración física sigue siendo, no obstante, determinante a la hora de valorar las pruebas necesarias para iniciar el estudio. La presencia de tos, expectoración o sibilancias orienta a iniciarlo con unas pruebas funcionales respiratorias que incluyan una prueba broncodilatadora. Algunos datos de las pruebas básicas como una silueta de predominio derecho o el atropamiento aéreo en la radiografía de tórax, pueden apoyar también empezar por esta vía. La normalidad de las PFR o la ausencia de los datos clínicos anteriormente citados, nos llevan a indicar un ecocardiograma y/o la determinación del BNP, . En situación ideal, si es posible su realización, siempre se llevará a cabo un ecocardiograma. Si no es posible, puede utilizarse a modo orientativo la determinación del BNP. Un valor de BNP inferior a 100 pg/ml descarta definitivamente la insuficiencia cardiaca. En este supuesto, sobre todo si no existen otros datos clínicos de patología estructural, podríamos pasar directamente a realizar estudios para descartar cardiopatía isquémica (prueba de esfuerzo convencional, isótopos o CardioRMN). Ello se basa en que la disnea de esfuerzo, sin dolor, puede ser la forma de presentación de la enfermedad coronaria en el diabético como hemos explicado con anterioridad. La prueba de esfuerzo puede revelar además, otras causas menos frecuentes de disnea de esfuerzo en el diabético como son las arritmias o la incompetencia cronotropa. Un valor de BNP superior a 100 pg/ml o la imposibilidad de determinarlo lleva a la necesidad de realizar un estudio ecocardiográfico doppler, sobre todo si evidenciamos además ciertos hallazgos en la exploración física anteriormente citados y alteraciones en el ECG (sígnos de HVI, trastornos de conducción , extrasistólia, imágenes de isquemia,

necrosis o sobrecarga). El ecocardiograma puede evidenciar disfunción sistólica o disfunción diastólica. En este caso habrá que preguntarse si estos hallazgos justifican o no la clínica del paciente. En caso contrario, o en el supuesto de obtener un ecocardiograma normal, es cuando pasaremos de una manera sistemática a realizar estudios para descartar una cardiopatía isquémica si estos no se habían realizado (prueba de esfuerzo convencional, Isótopos, ecocardiograma de estrés o cardioRMN). La frecuencia con que la disnea aislada es la forma clínica de presentación de la enfermedad coronaria en el diabético justifica especialmente que en estos enfermos adoptemos esta actitud en el manejo diagnóstico. La normalidad de todos estos estudios, obligaría a realizar pruebas funcionales respiratorias, si hasta el momento no fueron realizadas en base a una indicación por sintomatología clínica sugestiva de patología primaria neumológica (ver propuesta de algoritmo de manejo de la disnea en el diabético):

Propuesta de algoritmo de diagnóstico de la disnea de esfuerzo en el diabético.



## ¿Existen en los diabéticos con insuficiencia cardiaca elementos que diferencian su terapia del manejo convencional?

En términos generales, las líneas de tratamiento del diabético con insuficiencia cardiaca son las mismas que en los pacientes no diabéticos, es decir, estos enfermos se benefician del bloqueo de la actividad neurohormonal con bloqueadores beta, IECA, ARA II y espironolactona<sup>27</sup>. No obstante, cabe tener en cuenta algunas salvedades. En los pacientes diabéticos, al igual que pasa muchas veces en todos los pacientes con insuficiencia cardiaca, existen dos hechos destacables:

- Por diversas razones en la práctica clínica no se utilizan los fármacos ni las dosis recomendadas en los grandes ensayos clínicos. Los betabloqueantes por temor a alteraciones metabólicas; y IECA, ARA II, o espironolactona para evitar deterioro en la función renal.
- La mayoría de ensayos clínicos se han realizado en pacientes con fracción de eyección deprimida (insuficiencia cardiaca sistólica). Existe poca experiencia sobre el efecto de estos fármacos en pacientes con “insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada”

Cierto es que **los betabloqueantes** facilitan la ganancia de peso y disminuyen la sensibilidad a la insulina pero a pesar de ello, los beneficios que aportan en reducción de morbilidad superan ampliamente este potencial efecto perjudicial. Todas las evidencias clínicas van en este sentido.

Shekelle et al realizaron un metanálisis con pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con betabloqueantes que incluía 1883 diabéticos y 7042 no diabéticos. La disminución en la mortalidad y en la tasa de reingresos era significativa en ambos grupos. No se evidenciaron diferencias significativas en los beneficios obtenidos con el betabloqueante entre ambos<sup>28</sup>.

En el estudio COPERNICUS<sup>29</sup>, que evaluaba el efecto de un bloqueante alfa-beta, carvedilol, en pacientes con IC clase funcional IV (con FE inferior al 25%), los resultados demostraron una reducción de la mortalidad del 35% con mayor beneficio en subgrupos de mayor riesgo (que incluía justamente pacientes diabéticos). El carvedilol tendría así mismo un beneficio añadido sobre el perfil metabólico. No obstante, podría ser que no todas las formas de betabloqueo aportaran los mismos beneficios. Así en el estudio COMET<sup>30</sup>, que comparaba carvedilol con un bloqueante b-1 selectivo, metoprolol, mostró una reducción en la incidencia de nuevos casos de diabetes en un 22% en el grupo de carvedilol respecto a metoprolol en un seguimiento de 5 años.

Los **diuréticos del ASA** (Furosemida y torasemida) son los más usados, sobre todo cuando existe retención hidrosalina. En los pacientes diabéticos es especialmente importante monitorizar más estrechamente función renal y electrolitos cuando se prescriben, por ser estos enfermos más susceptibles de sufrir diselectrolitemia bajo su uso.



**Las tiazidas**, sobre todo a dosis altas, se desaconsejan por alterar el perfil de sensibilidad a la insulina (31)

Los **diuréticos ahorradores de potasio** como la espironolactona , que demostró en le estudio RALES reducir morbimortalidad cardiovascular en pacientes con disfunción sistólica (FE<35%)(32), y la eplerenona, que el estudio EFESUS demostró una reducción de la mortalidad en la insuficiencia cardiaca del post infarto, no alteran la tolerancia a la glucosa. El beneficio evidenciado con eplerenona fue similar al analizar comparativamente diabéticos y no diabéticos (33). Sin embargo, en contraposición a estos beneficios de los ahorradores de potasio, su uso exige precaución por el mayor riesgo de hipercaliemia e insuficiencia renal en diabéticos (34).

No existe ninguna duda sobre el beneficio de **los IECAS** en estos pacientes. Estos fármacos además parecen incrementar la sensibilidad a la insulina (35). El estudio MicroHope<sup>36</sup> (beneficio de ramipril en 3500 pacientes diabéticos) demostró una reducción en población diabética de nuevos casos de IC, así como una reducción de la mortalidad. En el mismo sentido los estudios SOLVD y SAVE mostraron un beneficio del tratamiento con IECA tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.<sup>37,38</sup> Un metanálisis de estudios con IECAS que incluía 2398 diabéticos y 10.188 no diabéticos, demostraba un beneficio en la supervivencia similar en ambos grupos.<sup>28</sup> El problema en la práctica clínica habitual no es su uso en sí, sino llegar a las dosis que son las que han mostrado eficacia en los estudios clínicos, hecho que pocas veces se cumple (tabla 1).

**Tabla 1**

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis inicio</b>	<b>Dosis diana</b>
<b>Captopril</b>	6.25-12.5mg	50mg/8h
<b>Enalapril</b>	2.5-5mg	10mg/12h
<b>Lisinopril</b>	2.5-5mg	10-20mg (4 veces/dia)
<b>Ramipril</b>	1.25-2.5mg	5mg (2 veces/dia)

El uso de **ARA II** igual que el de IECAS ha demostrado prevenir la aparición de nuevos casos de diabetes con reducciones entorno al 25% (39). Los ARAII han demostrado reducir la fibrosis del miocardio en individuos hipertensos (40). Ello los hace potencialmente interesantes para tratar la miocardiopatía diabética en la que como hemos dicho, la fibrosis tiene un papel determinante. Algunos trabajos han postulado en base a sus resultados favorables, que ARA II como el candesartan mejoraban específicamente en diabéticos la disfunción diastólica, en parte, por su potencial efecto de atenuación de la fibrosis miocárdica (41). No obstante, los beneficios del mismo ARA II en el CHARM-preserved, que incluyo un 29% de diabéticos, fueron discretos, no habiendo diferencias en mortalidad cardiovascular versus placebo, solo hubo beneficios en reducción de hospitalizaciones.(42). Además, no olvidemos que en el I-PRESERVE que incluyó un número similar de diabéticos con función sistólica preservada (27%), otro ARA II (ibersartan) no logró demostrar beneficios (43). Particularmente interesantes son estos últimos resultados ya que recordemos que en el I-PRESERVE a diferencia del CHARM-preserved la mayoría de

incluidos eran hipertensos (63% de pacientes en el primero versus 23% en el segundo) y eran además, pacientes de edad más avanzada, edad media de 72 años en I-PRESERVE versus 67 años en CHARM-Preserved. Todo ello, sugiere que el I-PRESERVE reproduce mejor los enfermos que visitamos en nuestra consulta que el CHARM-preserved.

En cuanto a la disfunción sistólica, el estudio ELITE II realizado con losartan versus captopril, mostró que ambos tratamientos eran equivalentes en sus efectos sobre la morbimortalidad cardiovascular, con mejor tolerancia del ARAII (44). En base a ello podemos considerarlos equivalentes a IECA para tratar la disfunción sistólica.

## **¿Cuáles son los condicionantes para el uso de los diferentes antidiabéticos orales (ADO) e insulina en los diabéticos con Insuficiencia Cardíaca?**

La experiencia a largo plazo con el uso de antidiabéticos orales (ADO) en la clínica ha revelado efectos adicionales de estos más allá de los hipoglucemiantes, tanto a nivel de lípidos en sangre, inflamación sistémica y morbilidad cardiovascular. Por ello, algunos de estos fármacos, a parte de su efecto antidiabético, pueden aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos y llegar a ser considerados contraindicados en determinadas poblaciones.

Así estos efectos colaterales de los ADO en la salud cardiovascular y su seguridad deben de ser considerados cuando seleccionamos la opción terapéutica más adecuada.

A continuación, presentamos una a una, las diferentes opciones terapéuticas antidiabéticas, discutiendo con detalle, los efectos de las mismas a nivel cardiovascular.

El mecanismo responsable de la acción secretagoga de las **sulfonilureas** (SFU) está asociado a la apertura de los canales de potasio ATP dependientes ( $K_{ATP}$ ) en el tejido pancreático. Sin embargo también actúan a nivel de los canales  $K_{ATP}$  en el tejido miocárdico, hecho que puede implicar efectos colaterales.

Desde la publicación del "Diabetes Program" en 1970, ha habido muchas reservas sobre la utilización de las sulfonilureas en enfermos con riesgo cardiovascular. Este estudio mostraba que el tratamiento con tolbutamida aumentaba la mortalidad cardiovascular de forma significativa en comparación con la insulina (45). La explicación a este hecho se busca en los efectos que las SFU podrían tener en los canales  $K_{ATP}$  miocárdicos.

En condiciones normales los canales de  $K_{ATP}$  están cerrados por ser muy elevadas las concentraciones de ATP en las células. Sin embargo en respuesta a una hipoxia, estos canales se abren extrayendo el  $K^+$  intracelular y reduciendo la entrada de calcio en las células miocárdicas. Esto reduce la contractilidad y la demanda de oxígeno, pero también puede ocasionar arritmias. Breves episodios de isquemia hacen que el corazón se adapte en base a la apertura de los canales  $K_{ATP}$  y se vaya haciendo más resistente y tolere mejor la hipoxia, fenómeno conocido como *precondicionado isquémico*.

Por otra parte en las células musculares lisas, la apertura del canal potásico implica un cambio iónico que conduce a la vasodilatación. El cierre del canal potásico inducido por las sulfonilureas, puede, por tanto, reducir la vasodilatación en respuesta a un episodio de isquemia en las arterias coronarias y suprimir el llamado *precondicionado isquémico* (45).

El conocimiento de estos fenómenos abrieron el debate sobre si los infartos en DM tipo 2 se deben o no a las sulfonilureas. La excepción viene dada por la glimepirida que actúa sobre una subunidad diferente de los canales de  $K_{ATP}$  y se ha visto en estudios con animales que parece no suprimir el *precondicionado isquémico*.

Dos estudios retrospectivos apoyan la evidencia entre la asociación causal entre SFU y eventos cardiovasculares adversos. Así, uno de ellos evaluaba el riesgo de efectos adversos cardiovasculares en pacientes con diabetes tratados con SFU y metformina. En comparación con el grupo que tomaba metformina sola, los que solo tomaban SFU, mostraban mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa en 1.43 (95% intervalo de confianza 1.15-1.73) y de muerte cardiovascular en 1.70, (95%, intervalo de confianza 1.18-2.45) (46). En el otro estudio los resultados mostraron que la mortalidad asociada al uso de SFU aumentaba con la dosis. Ello era particularmente evidente en SFU de primera generación (47).

Las **Meteglinidas** (repaglinida y nateglinida) igual que las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina a través de su acción sobre los canales de  $K_{ATP}$  en la célula pancreática, pero difieren de las sulfonilureas en que tienen una vida media más corta. Repaglinida, al igual que las SFU, tiene igual afinidad por los canales de  $K_{ATP}$  pancreáticos que por los del miocardio. Nateglinida en cambio, muestra mayor afinidad por los canales de  $K_{ATP}$  pancreáticos. Podemos hipotetizar que las meteglinidas tienen un efecto similar a las SFU sobre el *precondicionado isquémico* en base a su similar mecanismo de acción, pero se requieren más estudios específicos de estos fármacos sobre su impacto cardiovascular(46).

La **Metformina** actúa aumentando la sensibilidad a la insulina de los tejidos, inhibiendo la gluconeogénesis hepática. En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios controlados a medio o largo plazo donde se ha observado una reducción en colesterol total y LDL, mejorando el perfil lipídico, con la consiguiente reducción del riesgo de aterogénesis. La Metformina además, reduce la agregación plaquetaria y sensibiliza al ADP y tiene asimismo propiedades fibrinolíticas (48,49).

El UKPDS observó un efecto positivo sobre la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos tratados con metformina. El estudio estaba realizado sobre un grupo de 1704 pacientes que tratados con metformina redujeron el riesgo de infarto de miocardio en un 39% y el de ictus en un 41% (50).

Aunque tiene efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular, la metformina puede desencadenar acidosis láctica sobretodo en pacientes con insuficiencia renal y edad avanzada. Asimismo se han comunicado casos de acidosis láctica fatal bajo su uso en diabéticos con insuficiencia cardiaca (51). En base a esto, y a que muchos autores consideran que son necesarios más estudios para

clarificar el riesgo de utilización en pacientes con insuficiencia cardíaca (52), se considera, en términos generales, que Metformina está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus tipo II que están en tratamiento por insuficiencia cardíaca (53,54).

Las **tiazolidinodionas** (TZDD) son hipoglucemiantes orales que como la metformina tienen acción insulinsensibilizante, es decir, tienen un efecto de disminuir la resistencia periférica a la insulina, sobre todo a nivel del músculo y en menor medida en hígado.

Existe un intenso debate acerca del impacto cardiovascular de las TZDD. Los primeros estudios sugerían que además de disminuir los niveles de glucosa, estos agentes mejoraban algunos parámetros de riesgo cardiovascular, como el nivel de lípidos (HDL), la presión arterial y los marcadores de inflamación (55).

A pesar de esto, en monoterapia, las TZDD se han demostrado como causantes de retención hidrosalina y de edema periférico en un 3-5% de los pacientes (56,57), porcentaje que aumenta cuando se administra conjuntamente con otros agentes. Así en combinación con insulina la incidencia de edema aumenta a un 13-16%(58).

Aunque no existen guías acerca del uso de TZDD en pacientes con DM y riesgo de IC, la American Heart Association (AHA) y la American Diabetes Association (ADA) recomendaron en un documento de consenso empezar con dosis bajas y aumentar gradualmente para obtener el control glucémico (59).

Un reciente metaanálisis ha generado un torbellino de controversias. Publicado en 2007 y comprendiendo 42 estudios de más de 24 semanas de duración en los que se comparaba rosiglitazona y placebo, sus resultados orientan a consecuencias negativas del fármaco en cuanto a infarto de miocardio (OR 1.43, 95% IC 1.03-1.98,  $p=0.03$ ) y muerte de causa cardiovascular (OR 1.64, 95% IC 0.98-2.74,  $p=0.06$ ), si bien el análisis estadístico fue poco significativo (60). En respuesta a estos hallazgos, otro grupo realizó otro estudio (RECORD), cuyos resultados indicaban que los pacientes que tomaban rosiglitazona no presentaban un incremento de riesgo de hospitalización o de la mortalidad de causa cardiovascular, pero sí un aumento de riesgo de insuficiencia cardíaca.(61). Es por estos motivos y por sus efectos potenciales de inducir retención hidrosalina, por los que puede considerarse contraindicada en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca, especialmente si además existe una cardiopatía isquémica de base.

Estudios epidemiológicos iniciales concluyen que la hiperinsulinemia contribuye a la aterogénesis y el desarrollo de enfermedad cardiovascular (62). Ello podría hacer pensar en un potencial efecto negativo de la terapia con **insulina**, no obstante, trabajos más recientes sugieren que la terapia con insulina no es aterogénica. Dicho de otra manera, el estado de hiperinsulinemia sí es aterogénico y contribuye a las enfermedades cardiovasculares, pero no la insulina por sí misma (62,63).

Por otra parte, existe fuerte evidencia de que la insulina puede contrarrestar la progresión de la enfermedad cardiovascular por su efecto antiinflamatorio, facilitador del control de la glicemia y la dislipemia y por fenómenos celulares epigenéticos.

Además, tenemos las evidencias de los beneficios de la terapia intensiva con insulina en la enfermedad cardiovascular y también, el presentar como ventaja añadida, poco potencial de interacción con otros fármacos.

En conclusión, la insulina es un tratamiento bien estudiado que no tiene aparentemente potencial para incrementar el riesgo cardiovascular y puede ser un componente seguro y efectivo para el control glucémico.

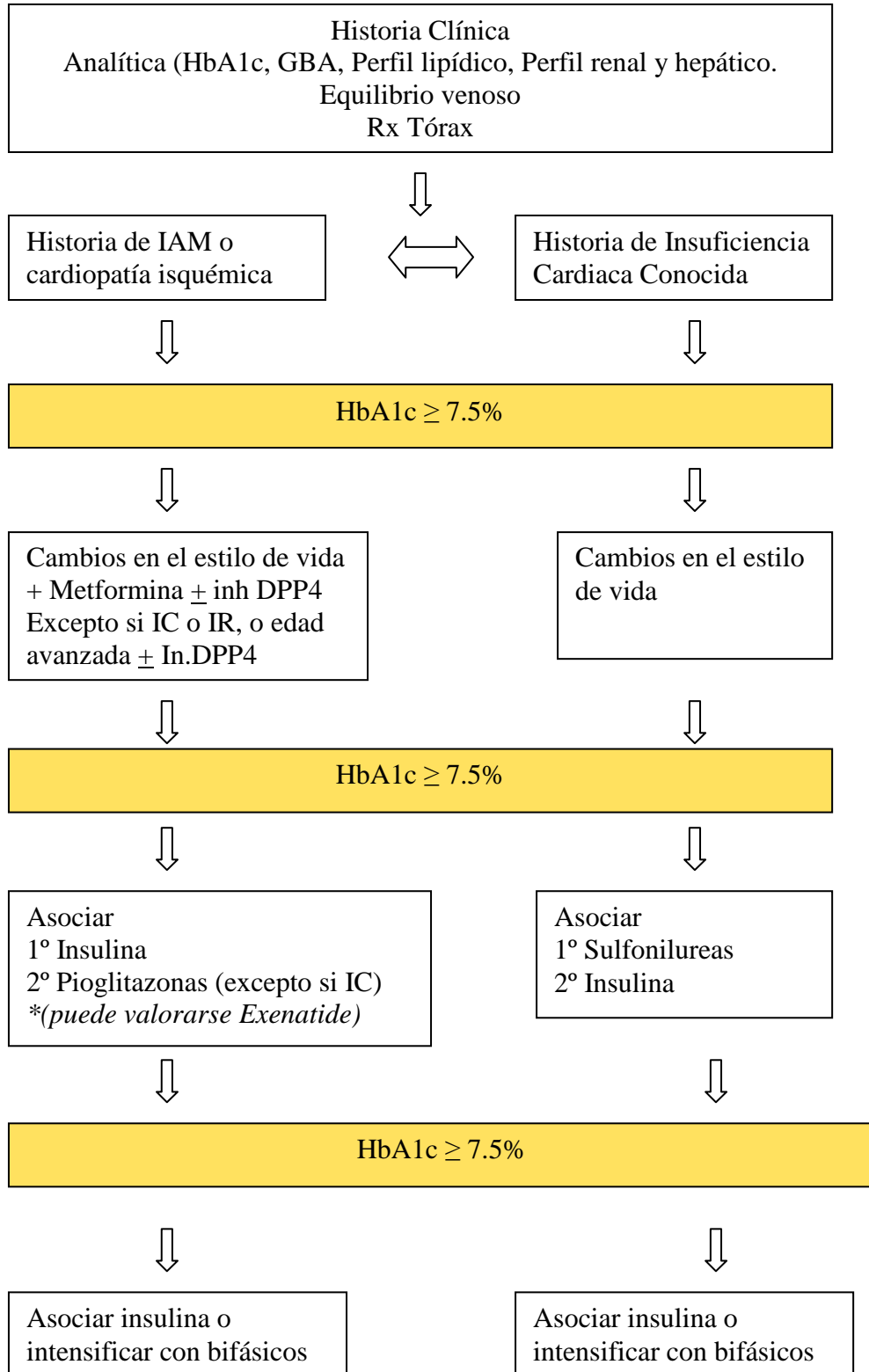
Muchos fármacos que han sido aprobados recientemente para su uso en Diabetes Mellitus requieren todavía extensos estudios para estimar aproximadamente su potencial efecto beneficioso y sus riesgos.

En lo que respecta a **Exenatide y Pramlintide**, aunque son necesarios más estudios para evaluar sus efectos sobre la enfermedad cardiovascular, podrían mejorar factores de riesgo cardiovascular como HDL, triglicéridos y presión arterial, en pacientes con diabetes. Los estudios sobre **Sitagliptina y Vidagliptina**, sugieren que son seguras y bien toleradas, aunque los efectos cardiovasculares en gran medida son desconocidos y requieran evaluaciones posteriores.

### Indicaciones de los antidiabéticos orales según la patología cardiovascular acompañante.

<i>Estado cardiovascular o factor de riesgo</i>	<i>Agentes antidiabéticos no seguros .</i>	<i>Agentes antidiabéticos beneficiosos o no perjudiciales</i>
<i>Infarto de miocardio o enfermedad coronaria</i>	<b>Sulfonilureas</b> (excepto glimepirida) <b>Rosiglitazona</b> (en estudio)	<b>Insulina</b> <b>Metformina</b> <b>Glimepirida</b>
<i>Insuficiencia cardíaca congestiva</i>	<b>Metformina,</b> <b>Tiazolindionas</b> (pioglitazona, rosiglitazona). <b>Combinación insulina + Tiazolindionas</b> (dado que incrementan el edema)	<b>Insulina</b> <b>Sulfonilureas</b>
<i>Posteriormente a coronariografía con angioplastia</i>	<b>Sulfonilureas</b> (excepto glimepirida)	<b>Insulina</b> <b>Metformina</b> <b>Tiazolindionas</b>

**Propuesta para el manejo del paciente diabético con cardiopatía de base.**



## **Puntos Clave**

***En el diabético, las formas de presentación atípica de la enfermedad coronaria, sin dolor o solo con disnea de esfuerzo, son frecuentes.***

***El BNP puede ser útil en la valoración clínica del diabético cardiópata.***

***Un BNP inferior a 100 pg/ml descarta la insuficiencia cardíaca como causa de la disnea en un diabético.***

***La presentación atípica de la enfermedad coronaria en el diabético justifica realizar una prueba de esfuerzo ante un paciente con disnea de esfuerzo y ecocardiograma y/o BNP normal.***

***El tratamiento de la IC con o sin disfunción sistólica en pacientes diabéticos no difiere del abordaje convencional (uso de IECA, ARII, betabloqueantes y espironolactona).***

***Dentro de los betabloqueantes carvedilol posee un efecto es beneficioso en población diabética.***

**Los estudios que disponemos en la actualidad orientan a que la mayoría de sulfonilureas aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares, pudiendo existir una relación dosis-riesgo de muerte.**

**De utilizar sulfonilureas en diabéticos cardiopatas utilizaremos preferentemente glimepirida.**

**La Metformina está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que están en tratamiento por insuficiencia cardíaca.**

**Se ha observado riesgo de descompensación de insuficiencia cardíaca con Tiazolidinodionas y se consideran contraindicadas en diabéticos con insuficiencia cardíaca.**

***La terapia con insulina es segura para el tratamiento de la DM en pacientes con insuficiencia cardíaca o coronariopatía***

## **Bibliografía:**

- 1-Zarich, S, Nesto, R. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989;118:1000.
- 2-Boudina, S, Abel, ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115:3213.
- 3-Kannel, W, Hjortland, M, Castelli, W. Role of diabetes in congestive heart failure. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974;34:29
- 4-Nichols, GA, Hillier, TA, Erbey, JR, Brown, JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: Prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:1614.
- 5-Greenberg, BH, Abraham, WT, Albert, NM, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2007; 154:277.
- 6-Bertoni, AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:699-703.
- 7-Shimada T. 1993. Correlation between metabolic and histopathological changes in the myocardium of the KK mouse. Effect of diltiazem on the diabetic heart. *Jpn Heart J* 34; 617-626.
- 8-Sunni S, Bishop SP, Kent SP, Geer JC 1986 Diabetic cardiomyopathy. A morphological study of intramyocardial arteries. *Arch Pathol Lab Med* 110:375-381.
- 9-Spector KS. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1998;21:885-7.
- 10.-Shehadeh A and Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1995,18:301-305.
- 11-Factor SM, Okum EM and Minase T. Capillary microneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980;302:384-388.
- 12-Rodrigues B and McNeill JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovas Res* 1992,26:913-22.
- 13-Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 2001;249: 225-35.
- 14-Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;12.(1):114-20.



**15**-Arvan S, Singal B, Knapp R, Vagnucci A. Subclinical left ventricular abnormalities in young diabetics. *Chest* 1988;93:1031-4.

**16**-Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes : importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001;24(1):5-10.

**17**-Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AL. Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(6):1303-9.

**18**-Dougherty AH, Maccarilli GV, Gray EI, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984;54:778-82.

**19**-Annonu, A. K , Fatta, A.A, Mokhtar, M.S, Gahreeb, S. and Elhendy, A. Left ventricular systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am Soc Ecocardiogr.* 2001;14;885-891.

**20**-Fang Zy, Leano R, Marwick TH: relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clib Sci (Lond)* 2004; 106:53-60

**21**-Canto JG, ShlipackMg, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD,Lambrew CT et al.Prevalence , clinicalcharacterístics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000;283(4):3223-3229.

**22**-DeVon HA, Penckofer SM, Zerwic JJ. Syntoms of unestable angina in patients with and without diabetes. *Research in Nursing and Health* 2005;28(2):136-143.

**23**-Brieger D, Eagle K, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, Whyte K et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: Insights from the global registry of acute coronary events. *Chest* 2004; 126(2):461-469.

**24**-DeVon HA, Penckofer S and Larimer K. The Association of diabetes and older Age with the absence of chest pain during acute coronary syndromes. *West J Nurs Res* 2008.February,30(1).130-144.

**25**- Malecki D, Locke GR, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C et al. Gastrointestinal tract syntoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000;160 (8):2808-2816.

**26**-Bulpitt CJ, Palmer AJ, Batterdby C, Fletcher AE. Association of symptoms of type 2 diabetic patients with severity of disease, obesity, and blood pressure. *Diabetes Care* 1998,21(1):111-115.

**27-**Reaven GM, Lithell H, Landsberg L, Hypertension and metabolic abnormalities-the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;374-81.

**28-**Shekelle, PG, Rich, MW, Morton, SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529.

**29-**Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.

**30-**Torp-Pederson C, Cleland J, DiLenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lutiger B, et al. Effect of long term treatment with carvedilol compared to metoprolol on heart failure morbidity and diabetes in COMET. *Eur J Heart Fail Suppl* 2004 ;3 :38-9.

**31-** Harper R, Ennis CN, Heaney AP, , Sheridan B, Gormley M, Atkinsen AB, et al. A comparison of the effects of low-an conventional- dosis thiazide diuretic on insulin action in hypertensive patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:853-9.

**32-**Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.

**33-**Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;248:1309-21.

**34-**Tang WH. Francis GS. Spironolactone in chronic heart failure: all's well that ends well. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:215-216.

**35-**McFarlane SI, Kumar A, Sowers JR. Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003;91:30H-7H.

**36-**Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.

**37-**Shindler, DM, Kostis, JB, Yusuf, S, et al for the SOLVD Investigators. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017.

**38-**Moye, LA, Pfeffer, MA, Wun, CC, et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study: subgroup analysis. Survival and Ventricular Enlargement Study. *Eur Heart J* 1994;15 Suppl B:2.

**39-**Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers for Prevention of Type 2 Diabetes. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821-826.

**40-**Lopez B, Querejeta R, Varo N, Gonzalez A, Lar,an M, martinez-Ubago JL, et al. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:286-291.

**41-**Kawasaki D, Kosugi K, Waki H, Yamamoto K, Tsujino T, Masuyama T. Role of Activated Renin-Angiotensin System in myocardial Fibrosis and left ventricular Diastolic Dysfunction in Diabetic Patients. Reversal by chronic angiotensin II Type 1A receptor blockade. *Circ J* 2007;71:524-529.

**42-**Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781.

**43-**Massie B, Carson P, McMurray J, Komajda M, McKelvie M, Zile M, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszinska A. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Eng J Med* 2008. Dec 4;359(23): 2456-2467.

**44-** Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingner GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – The losartan Heart Failure Survival Study, ELITE II. *Lancet* 2000, 355; 1582-1587.

**45-**Mark A.Malesker, Pharm.D. Optimizing Antidiabetic Treatment Options for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and cardiovascular Comorbidities.

**46-**Cleveland JC Jr, Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harten AH,. Oral sulfanylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 1997;96 (1):29-32,

**47-**Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19( suppl) 789-830.

**48-**Abbasi F, Chu JW, Mc Laughlin T, Lamendola C, Leary ET, Reaven GM, Effect of Metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk patients in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2004; 53:159-64.

**49**-Pentikäinen PJ, Voutilainen E, Aro A, Uusitupa M, Penttilä I, Vapaatalo H. Cholesterol lowering effect of metformin in combined hyperlipidemia: placebo controlled double-blind trial. *Ann. Med* 1990; 22 (5): 307-12.

**50**-United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes ( UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.

**51**-Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 925-8.

**52**-Masoudi FA, Wang Y, Inzuchi SE, et al. Metformin and Thiazolidinedione use in medicare patients with Heart failure. *JAMA* 2003; 290: 81-5.

**53**-Bristol-Myers Squibb. Glucophage/ Glucophage XR (metformin) package insert. Princeton, NJ; 2004.

**54**-Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338: 265-6.

**55**-Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of Thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001; 134: 61-71.

**56**-Belcher G, Michel J. Tolerability profile of pioglitazone in combination with sulphonylurea or metformin in controlled clinical trials ( abstract). *Diabetes* 2001; 50 (suppl 2): A 416.

**57**-Takeda Chemicals. Actos (pioglitazone hydrochloride) package insert. Lincolnshire, IL; 2004.

**58**-Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1226-32.

**59**-Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive Heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27: 256-63.

**60**-Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.

**61**-Home PH, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray J. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes. An Interim analysis. *N Engl J Med* 2007 357: 28-38.

**62-**Despres j-p, Lamarche B, Mauriège P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.

**63-**Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Sivenius J, Salonen JT. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men: The Kuopio ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Internal Med* 2000; 160 (8):1160-8.