

---

# RELACION ENTRE DIABETES MELLITUS Y PATOLOGIA CARDIOVASCULAR

---

Dr. Víctor Manuel Ponce, Dr. Marcelo Ojeda,  
Dr. Javier María Reparaz, Dr. Francisco Javier Lukeštik

## RESUMEN

La diabetes mellitus es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos.

Los 2 tipos de diabetes son el tipo 1 y el tipo 2. La diabetes de tipo 1 se caracteriza por el déficit absoluto de insulina y suele comenzar antes de la adultez. En la de tipo 2 el déficit de insulina es relativo.

La diabetes y la enfermedad coronaria comparten características, ya que muchos de los factores de riesgo son comunes y actuando en forma conjunta producen las manifestaciones clínicas.

El riesgo de mortalidad de los pacientes diabéticos es el mismo que el de los no diabéticos que han sufrido un infarto de miocardio y este riesgo se triplica entre aquellos diabéticos que sufren un infarto. Por esto, no resulta sorprendente que la expectativa de vida de un paciente al que se le diagnostica de diabetes tipo 2 se reduzca en un 30%.

**PALABRAS CLAVES:** diabetes mellitus-insulinopenia-hiperglucemia.

## SUMMARY

The diabetes mellitus is a metabolic alteration that is characterized by the chronic presence of hyperglucemia, alterations in the metabolism of carbon hydrates, of proteins and lipids, The 2 types of diabetes are the type 1 and type 2. The diabetes of type 1 is characterized by the absolute insulin deficit and usually begins before the adultez. In the one of type the 2 insulin deficit is relative.

The diabetes and the coronary disease share characteristics, since many of the risk factors are common and acting in joint form they produce the clinical manifestations.

The risk of mortality of the diabetic patients is he himself who the one of the no diabetic ones which they have undergone a myocardium infarct and this risk is tripled between those diabetics who undergo an infarct. By this, it is not surprising which the life expectancy of a patient to whom type 2 is diagnosed to him of diabetes reduces in a 30%.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus-insulinopenia-hiperglucemia.

## INTRODUCCION

La diabetes mellitus (DM) es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos. El origen y la etiología de la DM pueden ser muy diversos, pero conllevan inexorablemente la existencia de alteraciones en la secreción de insulina, de la sensibilidad a la acción de la hormona, o de ambas en algún momento de su historia natural.<sup>1</sup> Es una de las enfermedades con mayor impacto socio sanitario no sólo por su elevada frecuencia, sino, sobre todo, por las consecuencias de las complicaciones crónicas que causa, entre ellas, el importante papel que desempeña como factor de riesgo de aterosclerosis y de patología cardiovascular.<sup>2</sup>

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población adulta oscila entre el 1% y el 10% y la de diabetes es de entre el 4% y el 6%. Se considera sin embargo que hay un subregistro de esta patología y que tal vez la verdadera prevalencia sea de alrededor de 8% al 10%. Para el 2025 se pronostica una duplicación en el número de diabéticos.<sup>3</sup>

## OBJETIVO

El objetivo de esta revisión esta orientado a ampliar el conocimiento sobre la estrecha relación que presentan estas patologías.

## MATERIAL Y METODOS

La información utilizada para esta revisión fue obtenida a partir revistas científicas y base de datos electrónicas: PubMed (Medline) y Google, utilizando las palabras claves: "diabetes mellitus", "insulinopenia", "Heart failure", "insuficiencia cardiaca".

## DESARROLLO

Bajo el nombre de diabetes se engloba una serie de trastornos que se caracterizan por hiperglucemia crónica. Los dos tipos mayores de diabetes son el tipo 1 y el tipo 2. La diabetes tipo 1 se caracteriza por déficit absoluto de insulina y suele comenzar antes de la adultez. En la diabetes tipo 2 el déficit de insulina es relativo, y una de las características es la insulinorresistencia.<sup>3</sup>

El diagnóstico de DM puede establecerse ante las siguientes situaciones: a) glucemia plasmática ocasional  $\geq 200$  mg/dl (obtenida en cualquier momento del día independientemente

te del tiempo pasado desde la última ingesta) y síntomas de DM (poliuria, polidipsia y pérdida no explicada de peso); b) glucemia plasmática en ayunas (GPA)  $\geq$  126 mg/dl, entendiéndose por ayunas un período sin ingesta de al menos 8 h, o c) glucemia plasmática  $\geq$  200 mg/dl a las 2 h de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).<sup>1</sup>

Un 90% de los diabéticos presenta diabetes tipo 2 y su prevalencia está aumentando en todo el mundo occidental como consecuencia del envejecimiento de la población y el aumento de la obesidad y los hábitos de vida sedentarios. Por lo general, el comienzo de la diabetes tipo 2 precede en varios años al diagnóstico clínico y los factores de riesgo más importantes son la edad, la obesidad y la historia familiar de diabetes.<sup>4</sup>

### **Diabetes mellitus tipo 1**

**Diabetes mellitus tipo 1A:** Aproximadamente uno de cada 10 pacientes con diabetes presenta este tipo de DM. Cabe señalar que, aunque el pico de nuevos casos se produce entre los 10-12 años, la mitad de los mismos se diagnostican en pacientes mayores de 15 años.

Nos encontramos frente a una enfermedad inmunoinflamatoria crónica en la que existe una destrucción selectiva de las células  $\beta$  del páncreas mediada por linfocitos T activados. En ella, y tras un período preclínico de duración variable, en el que el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico el paciente presenta la sintomatología clásica generada por la insulinopenia y la hiperglucemia: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una irrefrenable tendencia a la cetosis si no se instaura tratamiento con insulina exógena. Aunque en el momento del diagnóstico la presencia de obesidad es un hecho infrecuente, la presencia de la misma no descarta en ningún modo la posibilidad de una DM1 A. Sin embargo, frente a esta forma clásica de presentación más o menos abrupta y tanto más frecuente cuanto menor es la edad en el momento del diagnóstico, hoy día sabemos que también puede diagnosticarse una DM1 de características autoinmunes en personas de más de 35-40 años, en las que la presentación clínica puede estar mucho más solapada y no necesitar insulina en el momento del diagnóstico, pero que indefectiblemente precisarán este tipo de tratamiento conforme evolucione y descienda la capacidad para secretar insulina.<sup>1</sup>

**Diabetes mellitus tipo 1B o idiopática:** Como entidad de reciente descripción se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico. Como contraposición a la DM1 A, describe a

aquellos pacientes con insulinopenia inicial, tendencia a la cetosis o cetoacidosis, en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición. Cabe señalar que la insulinopenia puede ser fluctuante a lo largo de la enfermedad, pero que en algunas poblaciones (japonesa) puede tener un carácter fulminante. Inicialmente, y con un fuerte componente familiar, se ha descrito como más frecuente en la población afroamericana, asiática o hispana estadounidense. Hoy día existen pocos datos sobre su existencia y características en nuestra población.<sup>1</sup>

### **Diabetes mellitus tipo 2**

En este caso, esta forma de DM corresponde a lo que anteriormente se denominaba diabetes mellitus no insulinodependiente o del adulto (por encima de los 40 años). El carácter no insulinodependiente de la enfermedad únicamente hacía referencia al tratamiento requerido a lo largo de la historia natural de la enfermedad, con la consiguiente confusión. En nuestros días sabemos, además, que cada vez son más frecuentes los casos de DM2 diagnosticados en jóvenes, adolescentes y niños.<sup>1</sup>

La presentación clínica de la DM2 puede ser muy diversa. Podemos diagnosticar una DM2 en una analítica de rutina o de cribado de la enfermedad. Puede presentarse con la sintomatología típica de la hiperglucemia. Pero, desafortunadamente, en una gran parte de los casos el diagnóstico ha pasado desapercibido durante años ante la ausencia de sintomatología acompañante y ante su tórpida evolución, y en el momento de reconocer por primera vez la enfermedad son ya evidentes las lesiones propias de algunas complicaciones crónicas de la enfermedad.<sup>1</sup>

La hiperglucemia, la principal anomalía metabólica de la diabetes, es un factor de riesgo por sí mismo que se asocia no sólo a enfermedad microvascular, sino también a enfermedad vascular aterosclerótica, por mecanismos que incluyen la glucosilación de proteínas de la pared arterial, glucosilación de lipoproteínas, acumulación en los tejidos de los denominados productos terminales de la glucosilación, incremento de los procesos oxidativos de la pared arterial y alteraciones de la trombogénesis y de la función endotelial. Otro factor de riesgo es la hipertensión, con una prevalencia mayor entre los pacientes diabéticos de tipo 2.<sup>5</sup>

Desde hace muchos años se reconoce la asociación de problemas del metabolismo de los carbohidratos con una constelación de manifestaciones clínicas incluyendo la obesidad, dislipidemias e hipertensión arterial que contribuyen al mayor riesgo aterogénico.<sup>6</sup>

En el caso de individuos genéticamente predispuestos, la obesidad y el sedentarismo conducen a la resistencia a la insulina, estado que precede a la diabetes tipo 2 y que suele acompañarse de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, la hipertensión y factores protrombóticos. La frecuente asociación en un mismo individuo de estos factores de riesgo es lo que se denomina el síndrome metabólico. La evidencia clínica de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia incluye la obesidad abdominal, hipertensión arterial leve, elevación ligera de los triglicéridos (150-250 mg/dl), disminución del colesterol HDL, y anomalías hemostáticas.<sup>7</sup> El reconocimiento de este síndrome es fundamental para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular que constituye la causa de muerte en dos tercios de los pacientes diabéticos.<sup>4</sup> Los individuos con este síndrome tienen un mayor riesgo de sufrir cardiopatía isquémica. Además de las anomalías metabólicas descritas con anterioridad, últimamente se ha demostrado que se acompañan de un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), que proporciona un aumento potencial de la trombogénesis y, por tanto, un elemento más en el riesgo de sufrir un infarto agudo. No se ha podido establecer si es o no un síndrome homogéneo, pero sí que se ha demostrado suficientemente el mayor riesgo que comporta para desarrollar diabetes, cardiopatía isquémica u otras formas de enfermedad cardiovascular.<sup>8</sup>

El estudio Framingham demostró primeramente un incremento de riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes por encima de 20 años con diabetes. Y aunque esta última es citada frecuentemente como un factor de riesgo, la insuficiencia cardíaca congestiva no está bien descrita en poblaciones de pacientes con diabetes tipo 2.<sup>9</sup>

El riesgo de mortalidad de los pacientes diabéticos es el mismo que el de los no diabéticos que han sufrido un infarto de miocardio (alrededor del 20%), y este riesgo se triplica entre aquellos diabéticos que sufren un infarto. Por esto, no resulta sorprendente que la expectativa de vida de un paciente al que se le diagnostica diabetes tipo 2 se reduzca en un 30%. Además, cuando contraen una patología cardiovascular, la mortalidad es mucho mayor entre los diabéticos que entre los no diabéticos. Entre individuos con diabetes, la enfermedad cardiovascular es la causa principal de morbimortalidad, los adultos con diabetes tienen 2 a 4 veces mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular comparado con aquellos pacientes sin diabetes. La diabetes es acompañada por un predominio perceptiblemente creciente de la hipertensión y de la

dislipidemia.<sup>10</sup> Estos datos han llevado a que se haya declarado a la diabetes como uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares.<sup>4</sup>

Por otro lado, los pacientes diabéticos tienen una mayor probabilidad de presentar un síndrome coronario agudo o, incluso, muerte súbita de forma silente. Por ello, es esencial detectar la aparición inicial de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Una de las principales razones del mal pronóstico de los pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica es la mayor prevalencia de disfunción ventricular<sup>11</sup> y de insuficiencia cardíaca, lo que ha venido en llamarse la miocardiopatía diabética. La diabetes aumenta también el riesgo de aterosclerosis carotídea; alrededor del 13% de los pacientes diabéticos de más de 65 años ha sufrido un accidente cardiovascular. La mortalidad por accidente cerebrovascular es casi el triple entre los pacientes diabéticos.<sup>4</sup>

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en pacientes con DM tipo 2. Existen evidencias de que los pacientes diabéticos que no han sufrido un síndrome coronario agudo tienen el mismo riesgo de padecerlo que aquellos no diabéticos que lo han sufrido previamente. Esto sugiere que, subyacente a la DM, puede existir una extensa aterosclerosis coronaria sin una obvia manifestación clínica.<sup>2</sup>

La diabetes y la enfermedad coronaria comparten características, ya que muchos de los factores de riesgo son comunes y actuando en forma conjunta producen las manifestaciones clínicas.<sup>3</sup>

La enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos suele ser de naturaleza difusa y ocasiona unas arterias coronarias no óptimas para la revascularización,<sup>12</sup> en el conjunto de conocimientos de que disponemos en el momento actual sobre la revascularización coronaria en los diabéticos existen aspectos bien sentados y otros en los que la evidencia es escasa o aun confusa. Todos los estudios han demostrado que la enfermedad coronaria tiene peor pronóstico en los pacientes diabéticos y que la revascularización, bien con cirugía, bien con angioplastia, tiene peor resultado a largo plazo en los pacientes diabéticos.<sup>13</sup>

En la mayoría de los pacientes fallecidos por enfermedad coronaria, en las lesiones que producían una obstrucción de más de un 50%, con tinciones tisulares especiales se podía observar claramente la existencia en el pasado de una rotura de placa con posterior formación de tejido conectivo. En las placas pequeñas, con estenosis del 21 al 50%, el número de ellas en las que se observa un fenómeno de cicatrización es relativamente pequeño

comparado con placas que producen estenosis más severas.<sup>14</sup>

Una de las principales razones del mal pronóstico de los pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica es la mayor prevalencia de disfunción ventricular y de insuficiencia cardíaca, lo que ha venido en llamarse la miocardiopatía diabética.<sup>4</sup>

Más allá de una serie de alteraciones metabólicas, en la génesis de la insuficiencia cardíaca en el paciente diabético intervienen la disminución de la sensibilidad barorrefleja, lo cual se traduce en un incremento de la actividad simpática, la disfunción endotelial que genera hipertensión arterial, aterosclerosis y alteración de la microcirculación y otras consecuencias ligadas a la resistencia a la insulina.<sup>3</sup>

La presencia de diabetes es una condición que implica menor expectativa de vida. Tiene valor pronóstico al coexistir con otras patologías, se evidenció que solo en los coronarios la diabetes se asocia con empeoramiento clínico y pasaje a formas sintomáticas de insuficiencia cardíaca.<sup>3</sup>

Respecto del tratamiento usual de la insuficiencia cardíaca, en los diabéticos debe evitarse el empleo de medicamentos que alteran el metabolismo hidrocarbonado, como las tiazidas. Los IECA demostraron que disminuyen la incidencia de diabetes y de insuficiencia cardíaca. Estos agentes bloquean la formación de la angiotensina II, inhibiendo todos sus efectos endocrinos, paracrinos y sobre el crecimiento celular. También se inhibe la síntesis de la aldosterona, con lo que se limita la retención de sodio y la pérdida de potasio. Entre los efectos celulares es importante la inhibición de la hipertrofia o de los mecanismos de remodelado del ventrículo izquierdo y de la capa muscular de los vasos. Todos estos efectos contribuyen a la producción de un beneficio clínico en el curso de la disfunción del ventrículo izquierdo y de la insuficiencia cardíaca.<sup>8</sup> Si bien puede existir cierto reparo respecto del uso de betabloqueantes cardiosselectivos en pacientes diabéticos, el uso de aquellos con propiedades vasodilatadores puede asociarse con mejor evolución si consideramos que por vasodilatación son capaces de aumentar el flujo muscular y disminuir, por lo tanto, la resistencia a la insulina.<sup>3</sup>

La reducción del riesgo cardiovascular por el tratamiento con estatinas se ha vinculado al descenso en las cifras de colesterol y de LDL, sin que se conozca claramente el límite inferior de esta relación.

El descenso del colesterol, sobre todo de la fracción LDL, produce cambios muy discretos en el tamaño de la placa, pero modifica el contenido en lípidos de la misma y cambia su

estructura, de modo que hace a la placa más resistente ante los agentes de fractura. Además de este mecanismo, los efectos clínicos benéficos de las estatinas se han atribuido a mecanismos no lipídicos que influyen sobre la función endotelial, la respuesta inflamatoria y la formación del trombo.<sup>8</sup>

La agregación y adhesión plaquetaria desempeñan un importante papel en la cardiopatía coronaria y en sus complicaciones. En la prevención secundaria, el objetivo del tratamiento sería evitar la progresión de la enfermedad arteriosclerótica, así como la de procesos agudos derivados de las complicaciones de la placa de ateroma.<sup>8</sup> Como tratamiento antitrombótico, el uso de salicilatos está establecido en prevención secundaria y la Asociación Americana de la Diabetes recomienda su uso en prevención primaria en pacientes diabéticos, sobre todo en aquellos de más alto riesgo. Además de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, estos agentes pueden tener mecanismos adicionales, incluida la inhibición del INF- $\beta$ . El uso de salicilatos demostró disminuir el riesgo de infarto de miocardio en varones sanos.<sup>3</sup>

Si bien se ha mostrado que el uso de metformina reduce el riesgo cardiovascular al mejorar la resistencia a la insulina, no está claro el efecto de su asociación con sulfonilureas. No se ha comprobado el efecto en prevención de los nuevos medicamentos tiazolidinedionas.<sup>15</sup> Sin embargo está demostrado que las tiazolidinedionas incrementan el riesgo de falla cardíaca y deberían usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, vigilando las manifestaciones de insuficiencia cardíaca en aquellos que reciben esta droga, y considerar alternar la terapéutica en quienes desarrollan síntomas.<sup>16</sup>

## CONCLUSION

Queda bien en claro que la diabetes y la patología cardiovascular, si bien son afecciones diferentes, no pueden ser consideradas de ninguna manera como dos entidades totalmente ajenas una de la otra, ya que es evidente el interjuego de factores metabólicos y humorales que la relacionan, por lo que no debemos encuadrarla a una como solo un factor de riesgo y a la otra como una consecuencia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. Revista Española de Cardiología [en línea] mayo de 2002, [fecha de acceso 7 de agosto de 2006]; 55: 528-538. URL disponible en: [http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio.fulltext?piden=13031154](http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?piden=13031154)
2. Sánchez-Recalde A, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. Revista Española de Cardiología [en lí-

- nea] junio del 2001 [fecha de acceso 7 de agosto del 2006]; 54: 751-763. URL disponible en: [http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio.fulltext?piden=13013868](http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?piden=13013868)
3. Thierer J. Insuficiencia Cardíaca y Diabetes. Revista Argentina de cardiología [en línea] enero de 2006 [fecha de acceso 7 de agosto 2006]; 74(1): 60-67. URL disponible en: <http://www.sac.org.ar/rac/buscador/2006/74-1-13.pdf>
  4. Bosch X, Alonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. Revista española de cardiología [en línea] mayo de 2002 [fecha de acceso 8 de agosto de 2006]; 55: 525-527. URL disponible en: [http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio.go?piden=13031153](http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.go?piden=13031153)
  5. Pyörälä K. Ensayos cardiovasculares en la diabetes: pasado y presente. Revista Española de Cardiología [en línea] diciembre de 2000 [fecha de acceso 10 de agosto de 2006]; 53:1553-1560. URL disponible en: [http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio.fulltext?piden=12422](http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?piden=12422)
  6. Lerman G I, Aguilar C A, Gómez F J, Reza A A, Hernández J S, Vázquez C C, Rull J A. El síndrome metabólico. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico. Características del síndrome metabólico en México. Rev Endocrinol Nutr [en línea] 2004 [fecha de acceso 26 de agosto de 2006]; 12 (3): 109-122. URL disponible en: <http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-endoc/e-er2004/e-er04-3/em-er043b.htm>
  7. Laakso M, Kuusisto J. Understanding patient needs Diabetology for cardiologists. European Heart Journal Supplements [en línea] 2003 [fecha de acceso 12 de septiembre de 2006]; 5:5-13. URL disponible en: [http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/cgi/reprint/5/suppl\\_B/B5](http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/cgi/reprint/5/suppl_B/B5)
  8. Velazco J, Cosín J, Maroto J, Muñiz J, Casasnovas J, Plaza I, Abadal L. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Prevención Cardiovascular y Rehabilitación Cardíaca. Revista Española de Cardiología [en línea] Agosto de 2000 [fecha de acceso 19 de agosto de 2006]; 53(8): 1095-1120. URL disponible en: [http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio.fulltext?piden=10810](http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?piden=10810)
  9. Nichols G, Hillier T, Erbey J, Brown J. Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes. Diabetes Care septiembre de 2001; 24(9): 1614-1619
  10. Eckel R, Kahn R, Robertson M, Rizza M, Preventing Cardiovascular Disease and Diabetes. Circulation [en línea] 27 de Junio de 2006 [fecha de acceso 15 de agosto de 2006]; 113(25):2943-2946. URL disponible en: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/113/25/2943>
  11. Fernández-Funes A, Cabrera R, Hernández A, Requejo R, Rueda A, Fernández-Zamora F, Beato J. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. Factores asociados. Revista Española de Cardiología [en línea] mayo de 2000 [fecha de acceso 20 de agosto de 2006]; 53: 603-610. URL disponible en: [http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio.fulltext?piden=9719](http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?piden=9719)
  12. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. Circulation [en línea] 1996, [fecha de acceso 15 de agosto de 2006]; 94: 1818-1825. URL disponible en: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/94/8/1818>
  13. Alonso JJ. Diabetes mellitus y revascularización coronaria. La controversia continúa. Revista Española de Cardiología [en línea] marzo de 2001 [fecha de acceso 15 de agosto de 2006]; 54:255-258. URL disponible en: [http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio.fulltext?piden=10021514](http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?piden=10021514)
  14. Fuster V. Remodelado del trombo: punto clave en la progresión de la aterosclerosis coronaria. Revista Española de Cardiología [en línea] abril de 2000 [fecha de acceso 9 de agosto de 2006]; 53 (1): 2-7. URL disponible en: [http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio.fulltext?piden=10733](http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?piden=10733)
  15. Quiroz MA . Control de aterosclerosis en la diabetes mellitus. Arch Cardiol Méx.[en línea] 2003[ fecha de acceso 9 de agosto de 2006];73 (Supl 1):125-127. URL disponible en: <http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-archi/e-ac2003/e-acs03-1/em-acs031aa.htm>
  16. Thomas E, John S, May H, Gerry O, Lawrence S. Use of thiazolidinediones and Risk of Heart Failure in People With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 2983-2989.