

1205

S2
201-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"

INCREMENTO EN LA MORTALIDAD TEMPRANA
SEGUNDARIA A INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO
EN ENFERMOS DIABETICOS NO INSULINO
DEPENDIENTES

T E S I S

Que para obtener el titulo de Especialista en
C A R D I O L O G I A
p r e s e n t a

DR. JUAN CARLOS RAMIREZ RUVALCABA

Director del Curso: Dr. Eduardo Salazar Dávila
Directores de Tesis: Dr. Eulo Lupi Herrera
Dr. Israel Lerman Garber



México, D. F.

1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



DIRECCION GENERAL
DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pag.
Introducción	1
Objetivo	1
Material y métodos	2
Definiciones	4
Análisis estadístico	6
Resultados	7
Discusión	10
Bibliografía	15

INTRODUCCION.

La diabetes mellitus es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerosa, la cual aparece a edad más temprana, progresa más rápidamente y afecta más mujeres que hombres comparado con la población no diabética (1-6).

Aunque se sabe que existe un incremento en la mortalidad temprana después de infarto agudo del miocardio (IAM) en los enfermos diabéticos (7-28)), las determinantes para este exceso de riesgo aún no son conocidas. Se ha sugerido que podría relacionarse a una mayor prevalencia de infartos más extensos (7-9), arritmias (10-11) y reinfartos (12-14). También se ha postulado una base metabólica en la que un pobre control metabólico podría tener un papel importante al cambiar la fuente de energía de oxidación de carbohidratos a grasas con un consecuente incremento en las demandas de oxígeno por el miocardio (9,15,16). Otros autores han considerado una mayor propensión a la trombosis como principal factor (17-19) y otros más aducen este riesgo aumentado a una miocardiopatía diabética específica (20-21).

El objetivo de este trabajo es el de investigar las posibles determinantes de mayor riesgo en los enfermos con IAM y diabetes mellitus tipo II (no insulina dependiente).

MATERIAL Y METODOS.

De octubre 1984 a marzo 1986, fueron admitidos a la Unidad de Cuidados Coronarios (UCC) 643 pacientes con el diagnóstico de infarto agudo del miocardio (IAM). De estos pacientes, 103 (16%) también tenían el diagnóstico de diabetes mellitus tipo II o no insulino dependientes (DMNID), establecido de acuerdo a los criterios estándar del National Diabetes Data Group. Siete de estos pacientes fueron excluidos del análisis debido a que fueron transferidos a otro hospital. Si un paciente tenía admisiones repetidas durante este período, únicamente la primera admisión a la UCC fue considerada para este estudio.

Se analizaron 96 pacientes con DMNID (66 masculinos y 30 femeninos), edad promedio de 62 +/- 10 años (Tabla I). El grupo control se formó con pacientes admitidos consecutivamente a la UCC durante el mismo período de tiempo, en los que el diagnóstico de IAM era indiscutible y sin diagnóstico de DMNID, se parearon para la misma edad y sexo con los enfermos diabéticos. El diagnóstico de DMNID en el grupo control se excluyó por: 1. Ausencia de un diagnóstico previo, 2. Ausencia de antecedentes del uso de hipoglicemiantes orales y/o insulina y 3. Glicemia persistentemente normal ($\bar{1}$ mg/dL durante la estancia intrahospitalaria y x mg/dL después del alta)

Ambos grupos recibieron el mismo tratamiento convencional para el IAM durante el período de estudio. El tratamiento en general fue el mismo, aunque obviamente hubo algunas variaciones individuales. Hubo diferencias en el tipo de antiarrítmicos usados dependiendo de cada caso, sin embargo no se observó un patrón específico entre los diabéticos y

nodiabéticos. Los enfermos diabéticos recibieron insulina cuando fue requerida para mantener la concentración sérica de glucosa en niveles clínicamente aceptables. Durante la estancia en la UCC todos los enfermos fueron monitorizados y tuvieron una vigilancia continua. Cuando la evolución del paciente fue adecuada, con estabilidad hemodinámica y ausencia de angina postinfarto en las 72-88 horas posteriores al IAM se les transfirió al área de hospitalización donde continuó la atención cardiovascular.

El objetivo principal de la investigación fue la mortalidad temprana (primeros 30 días después del IAM). Las siguientes causas fueron consideradas factores de riesgo: diabetes mellitus (incluyendo la duración, tipo de tratamiento y presencia o ausencia de nefropatía o retinopatía proliferativa), edad, sexo, localización y extensión del infarto del miocardio, presencia y severidad de las arritmias y antecedentes médicos significativos (IAM previo, hipertensión arterial, tabaquismo). Se utilizó la clasificación de Killip y Kimball (29) para evaluar el grado de falla cardíaca. La información fue obtenida de los archivos clínicos del hospital (100%).

DEFINICIONES

Los enfermos diabéticos fueron diagnosticados y clasificados de acuerdo a los criterios descritos por The National Diabetes Data Group (30). Se consideró la presencia de nefropatía al encontrarse proteinuria (250 mg/día) y/o creatinina sérica mayor de 2 mg/dL en ausencia de falla cardíaca o de infección de vías urinarias. La retinopatía proliferativa se anotó por el médico de admisión o por una historia de fotocoagulación. La enfermedad vascular periférica se consideró presente si había historia de gangrena en los miembros inferiores, amputaciones o enfermedad vascular cerebral.

El IAM se diagnosticó al tener al menos dos de los siguientes criterios: 1) Historia típica de dolor precordial o retroesternal, 2) cambios electrocardiográficos (ECG) y 3) elevación enzimática (creatinfosfoquinasa CPK y transaminasa glutámico-oxaloacética TGO). En base a los hallazgos electrocardiográficos el IAM se clasificó de la siguiente manera: a) anterior o anterolateral cuando hubo cambios característicos en por lo menos dos de tres derivaciones (D1, vL, V1-V6); b) se consideró anterior extenso cuando se encontraron cambios en todas las derivaciones anteriores incluyendo de V1 a V6; c) posteroinferior cuando se registraron cambios en al menos dos derivaciones (D2, D3 y vF); d) con extensión al ventrículo derecho y dorsal cuando hubo cambios en las derivaciones posteriores y V4R.

Se consideró hipertensión arterial sistémica por el uso de antihipertensivos y/o por aumentos sostenidos en las presiones sistólica (140 mm Hg) y/o diastólica (90 mm Hg), documentadas por lo menos en dos ocasiones en la consulta externa. Se determinó

infarto antiguo del miocardio mediante la historia clínica y/o internamientos previos por IAM y/o ondas Q en ECG previos al estudio. El diagnóstico de angina se integró por historia de dolor precordial o retroesternal relacionado a esfuerzos y/o el uso de medicamentos antianginosos. El tabaquismo fue considerado positivo cuando el enfermo fumaba más de 10 cigarrillos por día al momento del estudio o durante los 6 meses previos al IAM (31).

ANALISIS ESTADISTICO

Utilizando el fallecimiento como el punto final del enfermo se realizó un análisis de regresión logística. Se seleccionaron variables relacionadas a la muerte en un modelo anterógrado que incluyó: DMNID, tipo de tratamiento, presencia de complicaciones tardías, edad, sexo, historia cardiovascular de factores de riesgo coronario incluyendo angina y/o infarto del miocardio previo, evolución del IAM incluyendo localización, extensión y desarrollo de arritmias. El análisis de regresión logística fue hecho mediante el programa Residente Statgraphics (Ver. 2.61 statistical graphic corporation 1987). La razón de momios (OR) fué determinada como se indica a un intervalo de confianza (IC) al 95%. Para las variables continuas se utilizó la prueba de "T" de Student de dos colas y para variables categóricas la prueba de Chi cuadrada.

**TABLA I.
PACIENTES CON DMNID.**

SEXO (M/F)	66/30
EDAD (AÑOS +/- DE)	62 +/-10
DURACION DE LA DM (AÑOS +/- DE)	10 +/-4
TIPO DE TRATAMIENTO	
DIETA	14 %
HIPOGLUCEMIANTES ORALES	78 %
INSULINA	8 %
COMPLICACIONES RELACIONADAS A DM	
NEFROPATIA	21%
RETINOPATIA PROLIFERATIVA	21%
INSUF. VASC. PERIFERICA	5%

TABLA II.**CARACTERISTICAS CLINICAS ANTES DEL IAM.**

	DMNID			CONTROL		
	M	F	TOTAL	M	F	TOTAL
HIPERTENSION	41	57	46	29	60	38
Hx IAM	38	13*	30	12	20	15**
ANGOR	45	27	40	26	17	23£
TABAQUISMO	56	17&	44	65	37	56
OTROS	6	20	11	3	7	4

M = MASCULINOS, F = FEMENINOS.

LOS VALORES SON EXPRESADOS EN %

*** p 0.05 VS HOMBRES DMNID, ** p 0.05 VS DMNID.**

& p 0.01 VS DMNID, £ p 0.01 VS HOMBRES DMNID.

RESULTADOS

MORTALIDAD TEMPRANA (0 A 30 DIAS).

Veinte por ciento de los enfermos con DMNID fallecieron dentro de los primeros 30 días comparados con doce por ciento del grupo control (figura 1), para un OR de 1.9 (CI 95%, 0.91-5.15). Las mujeres con DMNID tuvieron el peor pronóstico con un OR de muerte de 2.3 (CI 95%, 0.77-14.6) al compararlas con las del grupo control y 1.5 (CI 95%, 0.8-7.6) cuando se compararon con los hombres con DMNID. La mayor parte de los fallecimientos en el grupo de enfermos diabéticos (62%) ocurrieron en el primer día del internamiento: 10% ocurrieron cuando el enfermo se encontraba hemodinámicamente estable y había sido transferido al área de hospitalización. En el grupo control 18% de los fallecimientos se presentaron en el primer día del internamiento y 36% cuando el enfermo había sido ya transferido al área de hospitalización. Las principales causas de muerte fueron insuficiencia cardíaca, fibrilación ventricular y asistolia sin que hubiera diferencias entre los grupos.

DETERMINANTES DE MAYOR PRONOSTICO

CARACTERISTICAS CLINICAS.

Las mujeres fueron significativamente de mayor edad (p) que los hombres en ambos grupos de estudio (66 \pm 10 y 65 \pm 10 años para las mujeres DMNID y controles respectivamente vs 61 \pm 9 para los masculinos DMNID y control). Las características clínicas de los enfermos, previas al

IAM, se muestran en la tabla II. Los enfermos con DMNID tuvieron una mayor prevalencia de angina (p) y de IM previos (p) comparados con los grupos controles.

El análisis de regresión logística reveló que la DMNID "per se" fue una determinante de importancia para la mortalidad temprana (p), seguida por la localización anatómica y la extensión del IM (p). Entre los pacientes diabéticos, la localización del IM fue la principal determinante de pronóstico (p), seguida de la existencia de infartos previos (p). Otros factores pronósticos fueron identificados en las mujeres diabéticas: edad avanzada (p) e hipertensión (p). Por otra parte, en la población masculina los factores de pronóstico identificados fueron IM previos (p), hipertensión (p) y edad avanzada (p).

En la figura 2 se muestran las características clínicas de los enfermos que fallecieron. La única diferencia estadísticamente significativa entre los grupos fue una mayor prevalencia de hipertensión en los enfermos con DMNID. Cuando se compararon los enfermos sobrevivientes con los fallecidos de ambos grupos se encontraron diferencias en la edad (66 + -10 vs 62 + -11 años, p), hipertensión (p) e infartos previos (p). El OR para un desenlace fatal en los enfermos diabéticos comparados con los controles fue de 1.21 por infarto previos, 1.38 por tabaquismo, 3.34 para hipertensión, 2.66 por IAM anterior, 11.4 para IAM anterior extenso, 1.69 para IAM posterior y 5.8 para IAM posterior extendido.

Las características anatómicas de los IAM se muestran en la figura 3. La localización más frecuente fue posterior y anterior con similar prevalencia para ambos grupos y sin diferencias entre masculinos y femeninos. Hubo una mayor prevalencia de IAM extendidos, especialmente

anterior, en aquellos pacientes que fallecieron (figura 3 parte inferior). Es de notar que entre los enfermos diabéticos el infarto anterior extenso tuvo el peor pronóstico (mortalidad del 50%).

Como es de esperarse, los enfermos que fallecieron tuvieron una mayor incidencia de arritmias (figura 4) y an más los enfermos diabéticos. No se observaron diferencias entre los sobrevivientes y no encontró asociación al sexo.

DIABETES

Los enfermos diabéticos se clasificaron de acuerdo a la escala de Killip y Kimball (KK)(figura 5), todos los enfermos en clases I y II sobrevivieron, fallecieron 88% en clase III de KK, ningn enfermo en choque cardiogénico sobrevivió (KK IV). En la figura 5 también se puede observar que el peor pronóstico se asocia al sexo (femenino), edad (ancianos) y mayores niveles de glucosa en sangre al momento del ingreso. La duración de la DMNID, el tipo de tratamiento y las complicaciones derivadas no se relacionaron con la evolución temprana.

DISCUSION

La mortalidad posterior a IAM an es alta y se presenta en el 35% de los enfermos (32-34), un poco más de la mitad de las muertes ocurren antes de que el enfermo logre llegar a un hospital (35).

En estudios previos ya se ha mostrado una buena correlación entre la mortalidad y el grado de disfunción del ventrículo izquierdo. Con este ltimo hay una relación directa con la masa de miocardio lesionada, infartos previos, extensión de los infartos, tamaño del corazón y trastornos de la conducción intraventricular (35,36,38-40).

En los enfermos con DMNID la mortalidad tras un IAM es ligeramente más alta que entre los enfermos no diabéticos (7-28), sin embargo, estos datos son escasos y no hay un total acuerdo entre los autores. Algunos de los trabajos mencionados reportaron datos que no fueron comparados con enfermos no diabéticos. Este estudio se llevó a cabo para establecer datos normativos y factores de pronóstico en enfermos diabéticos comparados con no diabéticos pareados por edad y sexo, tratados en forma similar a su ingreso a la UCC. El Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" admite a cualquier enfermo que acude a su servicio de urgencias con infarto agudo del miocardio independientemente de la severidad del evento agudo o el historial clínico del enfermo.

Encontramos un incremento al doble en el riesgo de muerte temprana en los enfermos con DMNID. Por mucho, la presencia de DMNID fue el factor pronóstico más importante como se demostró en el modelo de análisis de regresión logística . Aún más, el des-

control metabólico al momento del ingreso (glucosa sérica 300 mg/dL) también fue una determinante de la evolución. La duración de la diabetes, el tipo de tratamiento y las complicaciones relacionadas a esta no se correlacionaron con la sobrevida. Algunos otros estudios han mostrado que los años de duración de la diabetes no están directamente relacionados a la incidencia de enfermedad aterosclerosa del corazón y sobrevida posterior a IAM (3,20,22,41).

La DMNID es un factor de riesgo para aterogénesis. Se ha demostrado que la hiperinsulinemia por si misma y el estado de resistencia a la insulina correlacionan con el desarrollo de aterosclerosis (42-44). En las lipoproteínas séricas se han encontrado perfiles aterogénicos (45-50) y se ha asociado a un estado hipercoagulable (51-52); la hiperglicemia crónica y la glicosilación de proteínas también podría tener algún papel (3,53,54). Hay además incremento de otros factores de riesgo coronario en los enfermos con DMNID (1-4).

Nuestros enfermos con DMNID tuvieron una mayor incidencia de enfermedad coronaria (historia de angina e infartos de miocardio previos) que su contraparte no diabética, sugiriendo un severo proceso de aterosclerosis. Por otra parte, nuestros datos muestran que la historia de infartos previos o de angina correlacionan con un riesgo aumentado de muerte que es similar para los enfermos diabéticos que para el grupo control.

Aunque no está ampliamente aceptado, hay evidencias para apoyar la existencia de una cardiomiopatía diabética. Esta ha sido estudiada por Singer (20) para explicar la poca tolerancia a los infartos extensos y a las arritmias. Al estudiar un grupo grande de enfermos con cardiomiopatía

idiopática, Hamby (55) encontró una alta incidencia de diabéticos. En el estudio Framingham se encontró una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en ausencia de enfermedad coronaria, en mujeres diabéticas (57). A la fecha no se ha encontrado firme evidencia de la existencia de la cardiomiopatía diabética, las conclusiones de algunos autores dudan acerca de las lesiones histopatológicas encontradas en corazones de diabéticos argumentando que podría deberse a envejecimiento e hipertensión (60).

En este estudio no hubo diferencias en la localización y extensión de los infartos entre los grupos control y DMNID. En ambos grupos de pacientes los IM extensos tuvieron una mayor incidencia de arritmias y mal pronóstico, pero aún más en los enfermos diabéticos con extensión anterior del IAM que tuvieron peor evolución confirmando las observaciones previas (7,20). Estos hallazgos sugieren que el corazón del enfermo diabético tiene menos capacidad residual para tolerar una lesión severa que podría estar relacionada a un proceso aterosclerótico más severo y difuso, y/o a una cardiomiopatía específica (20,21,55-59).

Las mujeres diabéticas tuvieron el peor pronóstico, con un riesgo relativo de 2.3 al comparalas con mujeres no diabéticas, y de 1.5 comparados con hombres diabéticos. Esta mayor incidencia de IM en mujeres con DMNID y su peor pronóstico ha sido descrita en estudio previos (7,13,23,25,26,28,61). La mayoría de las mujeres diabéticas con enfermedad coronaria son de edad avanzada, obesas, hipertensas y tienen anormalidades en el metabolismo de lípidos. En un estudio previo de sobrevivientes de IM (62), encontramos una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia y de hipoalfalipoproteinemia secundaria en mujeres con

DMNID comparadas con su contraparte no diabética. Si las mujeres con DMNID tienen una forma severa de la llamada cardiomiopatía diabética es un área de interés para investigar en el futuro. En nuestro modelo, las principales determinantes de muerte para mujeres diabéticas fueron la localización y extensión del IM, edad e hipertensión. Aunque es dudoso el mecanismo fisiopatológico que explica esta mortalidad aumentada, es claro que el sexo femenino no es un protector contra la enfermedad coronaria aterosclerótica en enfermos con DMNID (1-5) y que hay mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca en ausencia de enfermedad coronaria aterosclerosa; todo esto probablemente debido a la cardiomiopatía diabética (57). Por otra parte, la principal determinante de muerte en masculinos diabéticos se relacionó mas con la severidad de la lesión (extensión del IM y reinfarcto).

Las causas inmediatas de muerte fueron paro cardíaco e insuficiencia, sin diferencias entre los grupos diabéticos y no diabéticos. Es importante notar que 62% de los diabéticos fallecieron dentro de las primeras 24 horas después del internamiento, a diferencia de los no diabéticos en cuyo grupo se encontró 18% de fallecimientos en el mismo lapso de tiempo. La duración de los síntomas previos al internamiento fueron similares, de tal manera que la mortalidad podría estar en relación a los trastornos del metabolismo como hiperglicemia, cetosis e incremento de los ácidos grasos circulantes, que aceleren el daño miocárdico (63-65).

En resumen, nuestro estudio revela un aumento al doble en el riesgo de mortalidad después de IAM en los enfermos con DMNID. Como principal determinante de riesgo está la misma DMNID. La mortalidad aumenta en aquellos pacientes con infartos extendidos y arritmias ventriculares. Las

complicaciones asociadas a la diabetes y la duración de ésta no fueron determinantes pronósticas. En las mujeres con DMNID la edad avanzada y la hipertensión fueron los principales factores de riesgo, en los masculinos lo fue la historia de infartos previos. La causa de este riesgo aumentado no es claro pero podría deberse a un proceso ateroeclerótico más avanzado y posiblemente una cardiomiopatía diabética asociada.

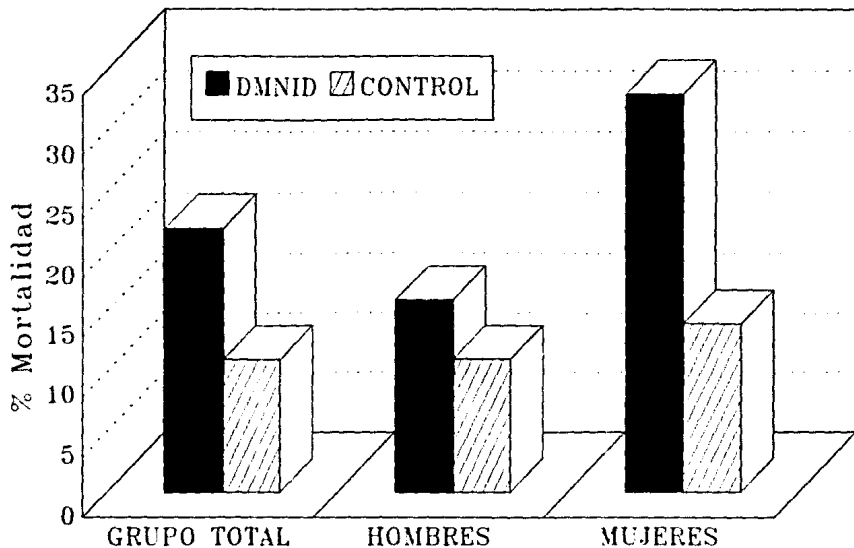


Figura 1.- Mortalidad temprana (0-30 días) después de infarto agudo del miocardio en pacientes con DMNID y grupo control.

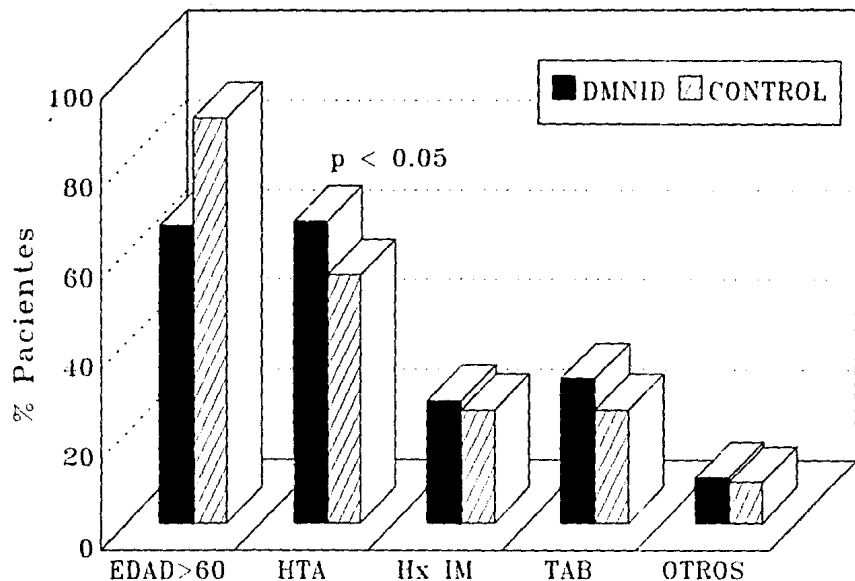
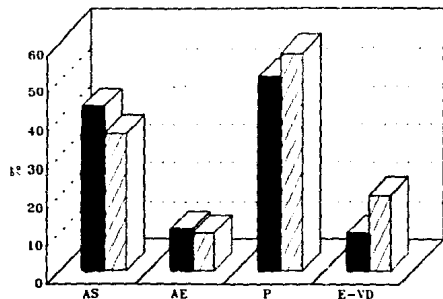


Figura 2.- Características clínicas previas al IAM en los pacientes con DMNID y grupo control que fallecieron.

DMNID

 CONTROL

GRUPO TOTAL



DEFUNCIONES

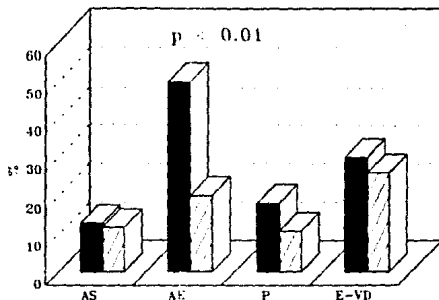
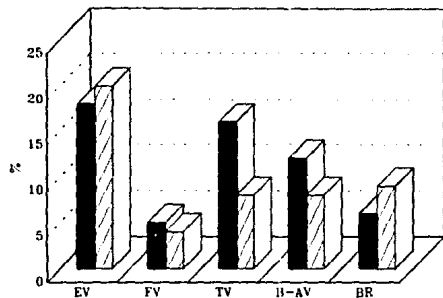


Figura 3.- Localización del infarto del miocardio en los pacientes con DMNID y grupo control. (AS = Anteroseptal, AE = Anterior extenso, P = Posteroinferior y E-VD = Extensión al Ventriculo derecho.

DMNID
 CONTROL

GRUPO TOTAL



DEFUNCIONES

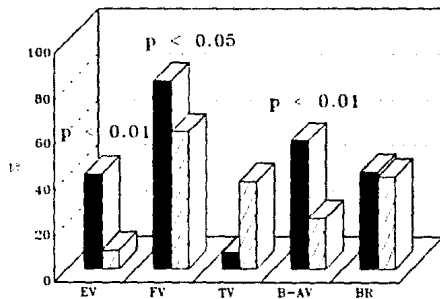
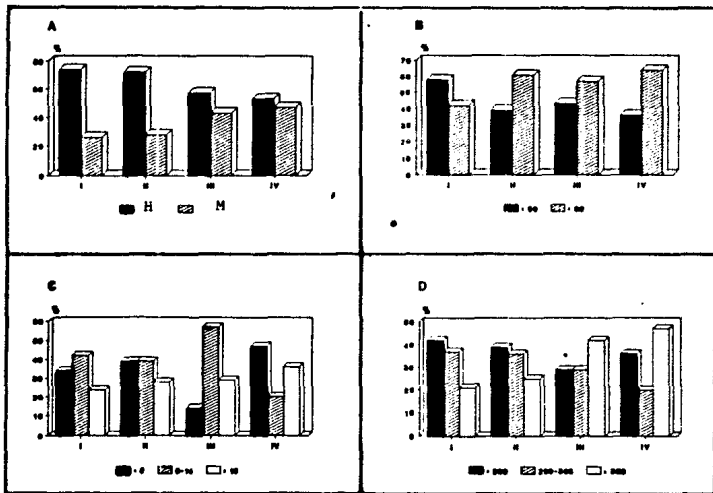


Figura 4.- Prevalencia de arritmias en pacientes con DMNID y grupo control
 (EV = Extrasístoles ventriculares, FV = Fibrilación ventricular, TV = Taquicardia
 ventricular, B-AV = Bloqueo AV completo y BR = Bloqueo de rama).

FIGURA 5



REFERENCIAS.

1. García MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB : Morbidity and mortality in Diabetics in the Framingham Population. *Diabetics in the Framingham population. Diabetes.* 23:105-11, 1974.
2. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham study. *JAMA* 241: 2035-38, 1979.
3. Jarret J: Diabetes and the Heart: coronary Heart Disease. *Clin in Endoc and Metabol* 6(2): 389-401, 1977.
4. Steiner G: Diabetes and Atherosclerosis An Overview. *Diabetes* 30(2) :1-9, 1981.
5. Fein FS, ScheuerJ: Heart Disease in Diabetes in: Ellenberg & Rifkin *Diabetes Mellitus*, 3th ed. Med Examination Publishing Co, NY, 1983, pp 851-862.
6. Leland SO, Maki PC: Heart Disease in: *Joslins Diabetes Mellitus*. 12th ed. Marble A, White P, Brady RF, Krasll LP, Eds Philadelphia , PA, Lea & Febiger, 1985, pp 553-562.
7. Witsman S, Wagner GS, Heiss G, Haney TL , Slome C: Myocardial infarction, site, and mortality in Diabetes. *Diabetes Care* 5:31-35, 1982.
8. Vigorito C, Bonzani G: Severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Angiographic study of 34 diabetic and 120 non diabetic patients. *Am Heart J* 100:782-7, 1980.
9. Gwit DJ, Petri M, Lewis PW, Natrass M, Pentecost BL: Myocardial infarction size and mortality in diabetic patients. *Br Heart J* 54:466-72, 1985.
10. Swedish Cooperative CCU Study : *Acta Med Scand (suppl)* 586: 7-58, 1975

11. Czyż A, Krolewsky A, 'Szbalska S, Alot A, Kopozinski J: Clinical course of myocardial infarction among Diabetic patients. *Diabetes Care* 3:526-29, 1980.
12. Malmberg K, Ryden L: Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *European Heart J* 9: 259-664, 1988.
13. Molstad DER, Nistad M: Acute myocardial infarction in diabetic patients. *Acta Med Scand* 222: 433-437, 1987.
14. Ulvenstam G, Aberg A, Bergstrand E: Long term prognosis after myocardial infarction in men with diabetes. *Diabetes* 34: 787-902, 1985.
15. Liedtke AJ: Alteration of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis* 23: 321-36, 1981.
16. Vik Mo H, Mijos OD: Influence of free fatty acids on myocardial oxygen consumption and ischemic injury. *Am J Cardiol* 48:361-5, 1981.
17. Vague P, Juhan I: Red cell deformability, platelet aggregation and insulin action. *Diabetes* 32 (suppl 2) : 88-91, 1983.
18. McMillan DE: Plasma protein changes blood viscosity and diabetic microangiopathy. *Diabetes* 25: 858-64, 1976.
19. Fuller JH, Keen H, Jarret RJ: Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. *Br Med J* 2:964-6, 1979.
20. Singer DE, Moulton W, Nathan DM: Diabetic myocardial infarction; interaction of diabetes with other preinfarction risk factors. *Diabetes* 38:350-57, 1989.
21. Dash H, Johnson RA, Dinsmore RE, Francis CK, Harthome JW: Cardiomyopathic syndrome due to coronary artery disease II: increased prevalence in patients with diabetes mellitus a matched pair analysis. *Br Heart J* 39:740-47, 1977.

22. Smith JW, Marcus FI, Serokman R: Prognosis of patients with Diabetes Mellitus after acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 54: 718-21, 1984.
23. Partamian JE, Bradley RF: Acute myocardial infarction in 258 cases of diabetes. *N Engl J Med* 273:455-61, 1965.
24. Yudkin JS, Oswald GA: Determinants of Hospital Admission and Case fatality in Diabetic Patients with Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 11:351-58, 1988.
25. Kereiakes DJ: Myocardial infarction in the diabetic patients. *Clin Cardiol* 8:446-50, 1985.
26. Soler NG, Bennett MA, Pentecost BL, Fitzgerald MG, Malius JM: Myocardial Infarction in Diabetes. *Q J Med* 44:125-32, 1975.
27. Rytter L, Troelsen S, Eeck-Nielsen H: Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 8:230-34, 1985.
28. Tansie MJB, Opie LH, Kenelly BM: High mortality in obese women diabetics with acute myocardial infarction . *Br Med J* 1:1624-26, 1977.
29. Killip T, Kimball JT: Treatment of myocardial infarction in a Coronary Care Unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20: 457, 1967.
30. National Diabetes Data Group: Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28: 1039-1057, 1979.
31. Holbrook JH. Cigarette smoking and cardiovascular disease. A statement for health professionals by a task force appointed by the Steering Committee of the American Heart Association. *Circulation* 70:1114A, 1984.

32. Mather HG, Pearson HG, Read KLO: Acute myocardial infarction, Home and Hospital treatment. Br Med J 3:334, 1971.
33. Schon S, Shani M, Modan B: Factors affecting immediate mortality of patients with acute myocardial infarction : A Nation Wide Study. Chest 68: 217-27, 1975.
34. Meltzer LE, Kitchell JR: The development and current status of coronary care. Meltzer LE and Dunning AJ: Textbook of coronary care. Philadelphia 1972. The Charlis Press.
35. Braunwald E: Acute myocardial infarction; Pathological and Clinical Manifestations in: Heart Disease. 2nd Ed. E. Braunwald, Philadelphia Saunders, 1984, p 1262.
36. Multicenter Postinfarction Research Group: Risk stratification and survival after myocardial infarction. N eng J Med 309:331-6, 1983.
37. Sanz G, Castaner A, Betriu A: Determinants of prognosis after myocardial infarction. A prospective clinical angiographic study. N Engl J Med 306: 1065-70, 1982.
38. Vedin A, Wilhelmsen L, Wedel H: Prediction of cardiovascular deaths and non fatal reinfarctions after myocardial infarction. Acta Med Scand 201: 309-16, 1977.
39. Salazar E, Fernández de la Reguera E, Figueroa CB, Casanova UM: Mortalidad hospitalaria del infarto agudo del miocardio. Arch Inst Cardiol Mex 48: 1185-1210, 1978.
40. Kannel WB, Abbott RD: Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. N. Engl J Med 311: 1144-47, 1984.

41. Vigorita VJ, More WG, Hutchins GM: Absence of Correlation between Coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of Diabetes Mellitus of adult onset. *Am J Cardiol* 46:535-42, 1980.
42. Stolar MW: Atherosclerosis in Diabetes, the role of hyperinsulinemia. *Metabolism* 3(2): 1-9, 1988.
43. Pyoralak: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of Coronary Heart Disease: Results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 2(2): 131-41, 1979.
44. Laakso M, Pyorala, Voutilainen E, Marniemi J: Plasma insulin and serum lipids and lipoproteins in middle aged non-insulin dependent diabetic subjects. *Am J of Epidemiol* 125(4):611-21, 1987.
45. Reaven GM: Non Insulin Dependent diabetes Mellitus, Abnormal lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Metabolism* 36(2): 1, 1987.
46. Howard BV: Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J of Lip Res* 28: 612-28, 1987.
47. Taylor KG, Wright D, Crter N, Valente AJ, Betts SA, Matthews K: High density lipoprotein Cholesterol and apolipoprotein A-1 levels at diagnosis in patients with non-insulin dependent diabetes. *Diabetologia* 20:535-39, 1981.
48. Falko JM, Parr JH, Simpson RN, Wynn V: Lipoprotein analysis in varying degrees of glucose tolerance. *Am J Med* 83: 641, 1987.
49. Kennedy AL, Lappin TRJ, Lavery TD, Haden DR, Weaver JA, Montgomery DA: Relation of high-density lipoprotein cholesterol concentration to type of diabetes and its control. *Br Med J* 2:1191-94, 1978.

50. Sierra JC, Cardoso GS, Ahumada MA, Ramírez BC, Posadas C: Diabetes mellitus no insulino-dependiente e hiperlipoproteinemia en pacientes con cardiopatía isquémica. Arch Inst Cardiol Mex 59:35-42, 1988.
51. Colwell JA, Virella ML, Halushka P: Pathogenesis of atherosclerosis in Diabetes Mellitus . Diabetes Care 4(1):121-133. 1981.
52. Roiss R: The pathogenesis of atherosclerosis - an update. N Engl J Med 314(8): 488-500, 1986.
53. Greene DA, Lattimer SA, Sima AF: Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. N Engl J Med 316(10):599-605, 1987.
54. Raskin P, Rosenstock J: Blood Glucose Control and Diabetic Complications. annals of Intern Med 105:254-663, 1986.
55. Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L: Diabetic Cardiomyopathy. JAMA 229(13):1749-54, 1974.
56. Page MB, Watkins PJ: The Heart in Diabetes: Autonomic neuropathy and cardiomyopathy. Clin in Endocr and Metab (2): 377-87, 1977.
57. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Role of diabetes in congestive heart failure; The Framingham study. Am J Cardiol 34:29-34, 1974.
58. Seneviratne BIB: Diabetic Cardiomyopathy: The preclinical phase. Br Med J 1:1444, 1977.
59. Factor SM, Okun EM, Minase T: Capillary microaneurisms in the human diabetic heart. N Engl J Med 302:384-88, 1980.
60. Sunni S, Bishop DVM: Diabetic Cardiomyopathy . A morphological study of myocardial arteries. Arch Pathol Lab Med 110:375-81, 1986.

61. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR.: Diabetes, Blood Lipids, and the Role of Obesity in Coronary Heart Disease Risk for Women. The Framingham study. *Ann of Intern Med* 87:393-97, 1977.
62. Lerman GI, Sienna JC, Lira FM, Cardoso GS, Zamora GJ, Posadas C: Diabetes Mellitus no insulino-dependiente y cardiopatía isquémica. Su relación con los lípidos y otros factores de riesgo coronario. *Rev Invest Clin Méx* 1990.
63. Liedtke AJ: Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis* 23: 32-36, 1981.
64. Gwilt DJ, Petri M, Lamb P, Natras M, Pentecost BL: Effect of intravenous insulin infusion on mortality among diabetic patients after myocardial infarction. *Br Heart J* 51: 526-30, 1984.
65. Oliver MF, Kurien VA, Greenwood TW: Relation between serum free fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. *Lancet* 1: 710-14, 1968.