

El corazón del diabético: Un reto al clínico, al paciente y a la sociedad

F. Escobar-Jiménez / M. Fernández-Soto / A. González Jiménez / J. A. Lobón Hernández / C. Sánchez Malo / V. Cobo / M.^a Mar Campos Pastor / M. Muñoz T. / F. Barredo / E. Torres F. / P. López Ibarra

Introducción

La imprecisión diagnóstica de la Diabetes Mellitus No Insulina Dependiente (DMNID) puede plantearse ya al comienzo, por el hallazgo de una cifra límite de 115 mg% por ejemplo, que cabe sea expresión de este trastorno metabólico en marcha o que, SIMPLEMENTE... no signifique nada. Lo mismo podría decirse al contemplar glicemias postprandiales entre 130 y 160 mg o próximas a los 200 mg tras sobrecarga oral con 75 g de glucosa. Esta imprecisión diagnóstica, como anuncia la ADA (American Diabetes Association) en su informe anual de 1992, obliga a pensar que la Diabetes

En la génesis de la cardiopatía del diabético se conjugan factores propiamente vasculares con otros de índole neurógena. En este trabajo se hace insistencia en primer lugar en la muy frecuente asociación de diabetes, hipertensión y obesidad, confirmada en el estudio DIAPASON. Estos factores pueden inscribirse en el contexto más amplio de la denominada «enfermedad X», integrada por resistencia a la insulina e hiperinsulinismo - intolerancia hidrocarbonada - hipertensión arterial - hipertrigliceridemia - reducción de HDL-colesterol. La decisiva y deletérea importancia del hiperinsulinismo se manifiesta incluso en pacientes no obesos, que con harta frecuencia son hipertensos y propenden al desarrollo ventricular izquierdo.

El papel de los factores neurógenos en la cardiopatía del diabético se hace precozmente ostensible por la pérdida en los disglucósicos del ritmo circadiano de la tensión arterial, antes de que la presión sanguínea tienda a elevarse. Este marcador puede añadirse a otros en plena investigación, como la microalbuminuria, fibrinógeno, inhibidor del activador tisular del plasminógeno y péptidos atriales.

El infarto agudo de miocardio puede representar la etapa final de un proceso que se inició con hiperinsulinismo y acaso con el síndrome X de la angina microvascular. El estudio de los infartos en fase ulterior a la crisis revela con frecuencia la intolerancia hidrocarbonada y más aún el hiperinsulinismo subyacente.

Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora pueden beneficiar este complejo interactivo frenando tensiones, reduciendo lesión renal y microalbuminuria y menguando hipertrofia del VI, considerada por se factor de riesgo independiente.

Mellitus (DM) y su delimitación diagnóstica «no son una ciencia exacta».

En este caso, y más para la DMNID, cabe sugerir al médico que puede ser éste un PROCESO, cuyo DIAGNÓSTICO CLÍNICO es un momento preciso en el curso de una HISTORIA NATURAL parte conocida, pero aún otra todavía desconocida (1), cuyas consecuencias con la presentación de una eventual lesión micro-macrovascular, pueden ser fatales. Los estudios epidemiológicos la observan como confluencia diagnóstica, en que por encima de los períodos de edad: 40-49, 50-59, > 60 años, junto al aumento de Índice de Masa Corporal (Kg./

Talla-m.²) (BMI), superior a 27, no sólo se asocian estadísticamente en el diagnóstico a la *Intolerancia a los Hidratos de Carbono* (ICT), sino también a la *DMNID* y a otro tercer invitado: El aumento patológico de la *tensión arterial sistólica y diastólica* (2).

¿Quién empieza antes? ¿Cuál es el proceso morboso predominante? ¿Dónde está el hombre y el enfermar? ¿Es la sociedad y sus influencias ambientales un *homicida* inexorable?

Hoy nos contestamos todas las preguntas. Recojo el «testigo» de mis maestros, para con una parte de mi equipo ofrecer una «tendenciosa visión parcial» pero científicamente demostrable, con parte de nuestras *inquietudes* (algunas publicadas, y la mayoría en prensa o pendientes de publicación), por el nivel y exigencia personal hacia este Instituto y el respetuoso prestigio que me impone la entrañable ciudad de Jaén y este Instituto Científico.

1.2. Antecedentes de estudio

Desde los famosos «escalones» de trabajo clínico y terapéutico, con que la O.M.S. organizó prácticamente toda una teoría clínica de la Hipertensión Arterial (HTA), hasta los resultados ofrecidos por el *V Joint* y sus *recomendaciones* en 1993 hemos aprendido mucho (3).

Al mismo tiempo que esto sucedía, un grupo de profesionales en colaboración con la Asistencia Primaria, resumimos el trabajo de más de tres años, llamado *DIAPASÓN*, que con la dirección del Prof. Serrano Ríos, recogió las historias clínicas de más de 6.000 pacientes cuyas características diagnósticas eran la *HTA* y la *DM* en España, siendo la primera vez que en Europa nos «asomamos» a la terapéutica de ambas entidades y sobre todo a la crítica constructiva del *control* de nuestros pacientes, tanto en cuanto a cifras tensionales (<140/<85 mm. de Hg.), como HbA1c y otros factores de riesgo metabólicos (4).

Entre los principales hallazgos se destaca en este estudio que entre el *período* de edad de los 50 a los 69 años (también 10 años antes y después), se realizan la mayor parte de los diagnósticos de *HTA* en hombres, más en mujeres,

así como de la propia *diabetes*, con destacada frecuencia y significación estadística.

Este grupo tiene una característica observada en España al igual que lo comentado anteriormente y era la relación entre *TADiastólica* >90-95 mmHg y >140-159 de *TASistólica* junto a un aumento de su *BMI*. Empieza a aumentar la incidencia de forma precisa para la población estudiada con *BMI* >27 y es mucho más evidente en los pacientes con *BMI* de franca obesidad como *BMI* >30 (1,4).

Desde el empirismo al hallazgo clínico, *Diabetes-Hipertensión y Obesidad* tenían una *realidad*. La conexión a la enfermedad vascular y cardiovascular está cercana en este trabajo y la apreciación terapéutica distribuye a estos pacientes en unos *OBJETIVOS* tendentes a evitar la eventual presentación y progresión hacia estas *complicaciones*, extremando las medidas diagnósticas para la *Diabetes*, la *Hipertensión*, sus posibles conexiones a órganos y aparatos, la consulta a otros especialistas fuera de la Asistencia Primaria y el mensaje de *CAMBIO* de *ESTILO* de *VIDA* en nuestros pacientes, con una terapéutica coadyuvante precisa y controlada (1) (Fig. 1).

1.3. Conexión al Síndrome Plurimetabólico (SPM)

La clásica asociación de la mal llamada a veces enfermedad «X» o *SPM* (¿tal vez club?) en que *resistencia* a la *insulina* (RI), *hiperinsulinismo* (HI), constituyen el «*CORE-CENTRO* ACTIVO» de un proceso que a veces va *unido* a *Intolerancia Hidrocarbonada* (ICT), *Hipertensión Arterial* (HTA), *aumento de Triglicéridos* y *disminución de HDL-Colesterol* con que hoy definen el Síndrome, ha sido para nosotros un punto de atención muy especial (5, 6).

Así hemos centrado los estudios al papel de los *Triglicéridos* y al del *Peso*, en la génesis e interrelación con el binomio *Tensión Arterial e Insulina* (7, 8).

En la tabla 1 aparece la expresión numérica de nivel de *TGL*, en cuanto diferenciamos la población estudiada de hipertensión arterial *con* y *sin* la presencia de una intolerancia a los HI-

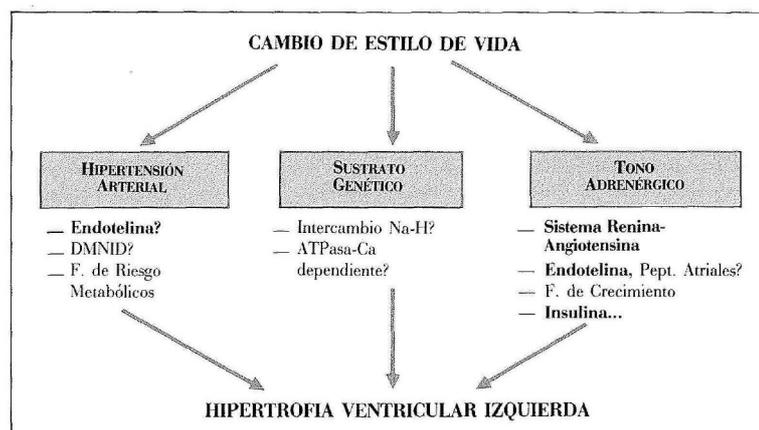


Figura 1.—Factores implicados en la Hipertrofia Ventricular Izquierda desde el «impacto ambiental» a los factores genéticos, hemodinámicos y de péptidos relacionados.

dratos de Carbono (IGT), detectada tras dieta previa de 2-3 días y contenido superior a 150 gr. de carbohidratos más reposo/ayuno previo. Características metodológicas SIEMPRE empleadas en nuestra casuística.

En este gran grupo de hipertensos con edad superior a 45 años, la sobrecarga oral permitió deslindar tres poblaciones: NORMAL, IGT y DMNID, que en el tratamiento estadístico «centramos» por su BMI (tabla II), además de la

Tabla 1. Resumen de valores obtenidos para Índice de Masa Corporal (BMI, Tensión Arterial Sistólica y Diastólica (TAS y TAD), Colesterol (COL), Triglicéridos (TGL) y HDL-Colesterol en pacientes con Hipertensión Arterial e Hiperinsulinismo (BMI > 30) (Obesidad)

SUJETOS CON HTA + HIPERINSULINEMIA			
ASOCIACIÓN DE DIFERENTES VARIABLES DE ACUERDO AL GRADO DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA			
	Normal	Int. He.	D.M.
BMI (Kg./m. ²)	30.2 + 7.4	32.4 + 4.1	32.7 + 4.2
TAS (mm.Hg.)	159.1 + 24.6	161.1 + 15.3	166.1 + 27.9
TAD (mm.Hg.)	96.3 + 18.1	102.2 + 6.1	104.0 + 11.4
COL (mg./dl.)	227.1 + 48.7	240.1 + 19.1	249.5 + 19.4
TGL (mg./dl.)	136.3 + 51.1	172.1 + 7.2	1773. + 53.2
HDL (mg./dl.)	49.2 + 12.3	42.1 + 16.3	56.2 + 8.5

* P < 0.05.

HTA: Nuevamente los TGL aparecían como elemento común y alterado, con HDL-Colesterol en límites normales. Aumento de TGL e Hiperinsulinemia fueron variables comunes en una enfermedad que si empezó a estudiarse en el contexto de una Hipertensión, una «falta» de acción al nivel del receptor sospechada podía ya añadirse a un aumento de Índice de Masa Corporal sin modificación de otros los factores de riesgo metabólicos estudiados.

La Fig. 2 presenta el nivel elevado de TGL cuando pacientes con HTA e Hiperinsulinismo son considerados en un BMI > 27 y comparados con los sujetos hipertensos normoinsulinémicos (7).

sión Arterial es una firme *candidata* a ser el primer elemento desencadenante. En segundo lugar, los factores de riesgo metabólicos clásicos y conocidos se confirman como constantes en importantes estudios prospectivos.

De aquí el interés de incorporar a nuestra experiencia la Insulina, pues entre muchos aspectos su papel sobre todo «adrenérgico» le confiere una cualidad muy agresiva en la génesis de la hipertensión arterial con hiperinsulinismo.

En 39 pacientes sin obesidad, edad de 41 ± 1.4 años y BMI inferior a 25 (24.7 ± 2.7), la realización de un test de tolerancia a la glucosa en las mismas condiciones demostró, como puede verse en la figura 3, que esta población tiene ya unos mayores niveles de glucemia y sobre

Tabla 2. Resumen de valores obtenidos al igual que en la tabla 1, pero con BMI < 30

SUJETOS CON HTA + HORMOINSULINEMIA ASOCIACIÓN DE DIFERENTES VARIABLES DE ACUERDO AL GRADO DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA			
	Normal	Int. He.	D.M.
BMI (Kg./m. ²)	29.9 + 5.7	27.9 + 4.0	27.3 + 3.6
TAS (mm.Hg.)	171.1 + 24.6	168.5 + 19.2	207.5 + 34.6
TAD (mm.Hg.)	105.5 + 12.1	97.8 + 10.7	109.1 + 14.3
COL (mg./dl.)	218.6 + 38.1	233.2 + 50.6	236.3 + 43.2
TGL (mg./dl.)	126.1 + 17.3	149.7 + 61.5	149.1 + 36.8
HDL (mg./dl.)	57.1 + 14.2	52.5 + 6.1	55.6 + 6.1

* P < 0.05.

¿Sucedería esto al discriminar en nuestro estudio los datos de los no obesos? ¿Es la insulina constante en la mayor parte de nuestros hipertensos como para tener en cuenta su papel en el daño miocárdico?

1.4. La Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI) y la relación Hipertensión Arterial-Hiperinsulinismo

Cuando se enfoca la HVI no puede dirigirse ni afirmarse ningún estudio hacia una sola causa. Desde luego, entre muchas causas la Hiperten-

todo una respuesta insulinémica, aunque aumentada desde la basal, se manifiesta como persistente a las dos horas del estímulo.

Habría que señalar, por tanto, que: a) La Hiperinsulinemia está presente en un gran porcentaje de pacientes con Hipertensión. b) La relación HTA e Hiperinsulinemia está presente tanto en obesos como en no obesos, y c) Los TGL empiezan a elevarse cuando coinciden en estos últimos pacientes BMI superiores a 27.

1.5. Integración Vasculay Nerviosa

El corazón del diabético debe verse como un

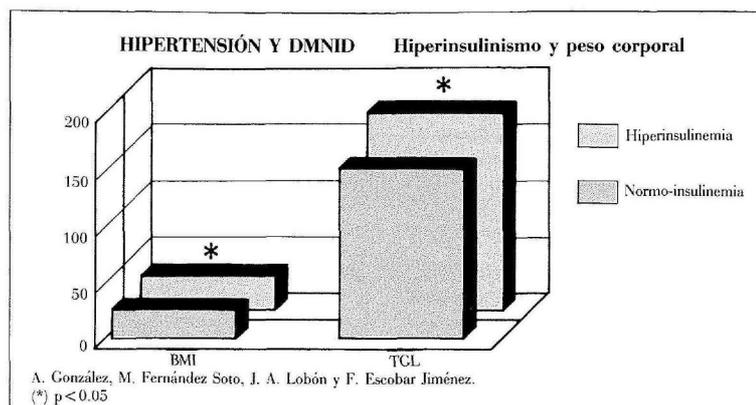


Figura 2.—Nivel de triglicéridos en pacientes hipertensos cuando se compara BMI entre 27 y menos de 29 y se tiene en cuenta la respuesta de la Insulina a la Sobrecarga Oral con Glucosa (7).

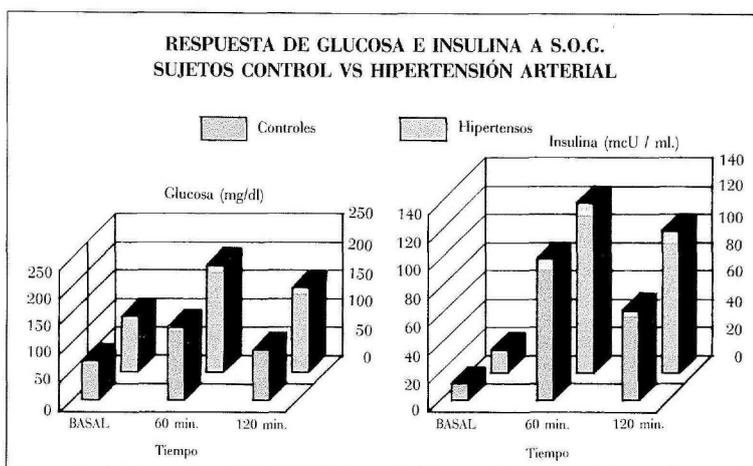


Figura 3.—Glucemia e Insulinemia tras S.O. Glucosa (75 gr.) en controles e hipertensos, no diabéticos, sin obesidad.

fenómeno aislado. En la figura 4 exponemos un clásico esquema, que con todas las dificultades didácticas y de *historia natural* de la propia enfermedad, podría encajar en la idea de afectación múltiple.

En nuestro caso estamos centrando la investigación en el papel de la hipertensión y su dinámica sobre el corazón del diabético (9). Una primera aproximación de estudio ha sido seleccionar pacientes con las siguientes carac-

terísticas:

- a) *DMNID.*
- b) *Hipertensos.*
- c) *Con y sin alteración del sistema de conducción cardíaca, demostrable mediante medida de los espacios «R-R» por más de dos pruebas de ECG.*
- d) *Detección y agrupación por la presencia de cualquier tipo de complicación microvascular de su DM y tiempo de evolución de la misma.*
- e) *La aplicación sistemática de un Holter de 24 horas para la medida de la Tensión Arterial*

ras donde además diferenciamos poblaciones según lesión renal presente o no.

En nuestros pacientes diabéticos, la presencia de más de dos test alterados, o sea, presencia de cardiomiopatía positiva, fue superior en un 35% de hipertensos que en normotensos con significación estadística de $p < 0.001$. La aplicación de los criterios de «ritmo circadiano» a estos diabéticos normotensos, destacó una amplia población que casi se acerca al 45% de los mismos, en que sin que se presente hipertensión arterial ya han perdido la

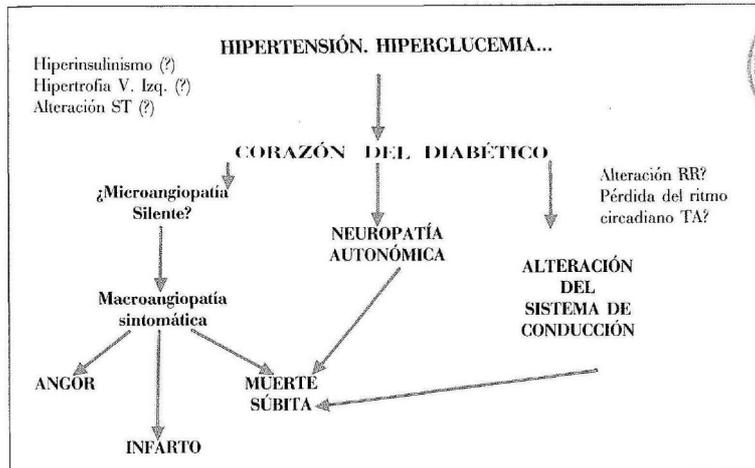


Figura 4.—La Hipertensión Arterial, la Hiperglucemia mantenida, la Glicosilación, otros factores de riesgo pudieran intervenir en la Lesión Múltiple del corazón del diabético.

de acuerdo a las normas y criterios propuestos en el Joint para detección y tratamiento de la Hipertensión Arterial (19) ($TA < 135/80$).

Como se puede observar en las dos gráficas adjuntas, la medida de 24 horas define dos poblaciones en cuanto a su análisis: 1) Pacientes que conservan un ritmo decreciente a lo largo del día, y 2) Pacientes en quienes el «perfil» de su registro es horizontal, no existe este ritmo circadiano (Figs. 5 y 6). A modo de exposición, un registro de 24 horas, con sus medidas estándares para T.A. y pulso, puede verse en las

figuras donde además diferenciamos poblaciones según lesión renal presente o no.

Todos estos estudios preliminares y pendientes del definitivo análisis de multivarianza estadística, podrían sugerir que: a) Existe una lesión nerviosa que está presente sin hipertensión en el corazón de los Diabéticos con más de 10 años de evolución (por lo menos para la DMNID), y b) La aplicación de un Holter pudiera incorporarse para una detección de la lesión mixta del corazón en la DMNID.

Nos queda acercarnos para saber qué está su-

cediendo en los pacientes con microalbuminuria, que son los que más índice de muerte súbita presentan (11), o si esto es válido para la presencia de Retinopatía o Enfermedad Vascular periférica, o descender a detallar qué tipos de lesiones se están constatando en un grupo de

pacientes diabéticos cuando otros factores como el fibrinógeno, el mismo Inhibidor del activador del Plasminógeno (PAI-1) o si cualquiera de los péptidos endoteliales-atriales (endotelina, «brain natriuretic péptide», péptido natriurético, factores de crecimiento, etc.) están

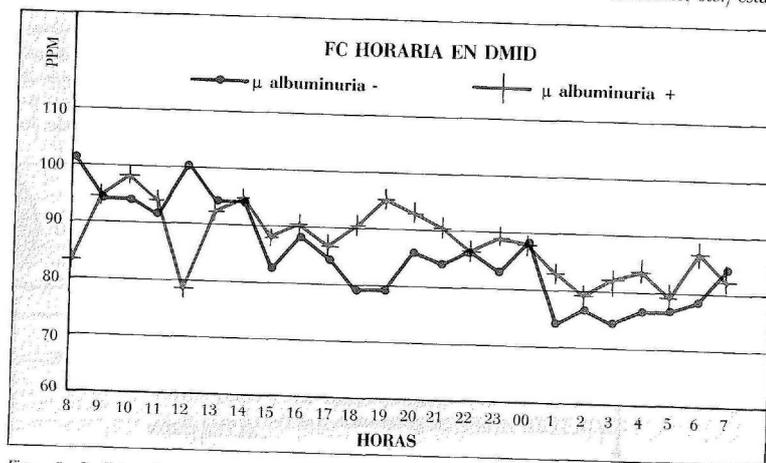


Figura 5.—Perfil horario sobre frecuencia cardíaca (FC) (5) en DMID (ritmo circadiano conservado).

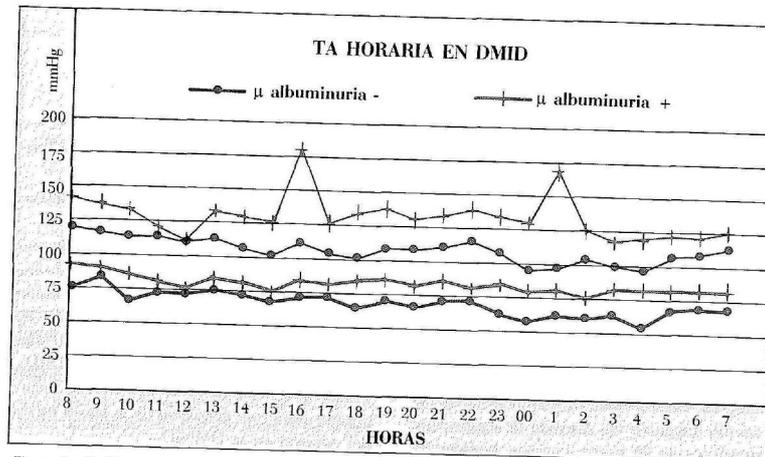


Figura 6.—Perfil horario sobre medida T.A. y pulso en DMID (ritmo circadiano no conservado).

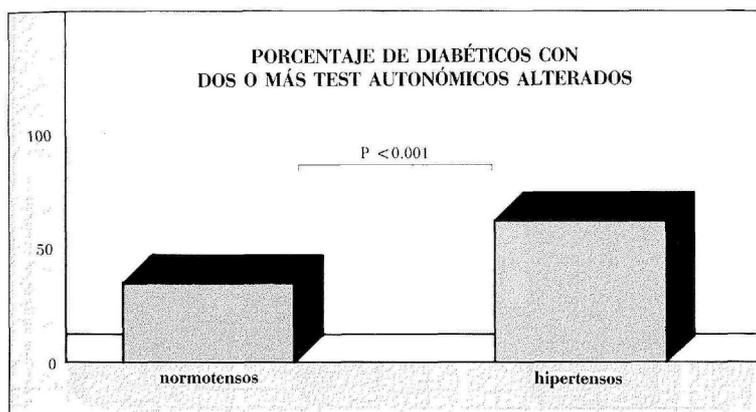


Figura 7.—Significación estadística de los tests para detección de cardiomiopatía en pacientes diabéticos.

implicados (12).

1.6. Infarto de Miocardio. La Macroangiopatía Irreversible del Corazón del Diabético

Si la apreciación de la angina microvascular, verdadero «SÍNDROME X» descrita en 1973 (13), como la asociación de «cardiopatía isquémica-sintomática-arteriografía normal-test de esfuerzo positivo», se une al binomio de Hiperinsulinemia-insulinorresistencia, el Infarto de Miocardio también se ha relacionado con esta «coincidencia metabólica fatal» (14).

¿Son etapas evolutivas de una misma Historia Natural? ¿Persiste la Hiperinsulinemia después de estos sucesos agudos tan agresivos? ¿Significa algo desde el punto de vista clínico...?

Todas estas preguntas se centran en un breve recorrido por el complejo de la pared del vaso coronario lesionado.

Si a las etapas de la lesión: ESTRÍA GRASA → FORMACIÓN FIBROSA EN PARED FOAM CELLS/DEPÓSITOS DE COLESTEROL... añadimos el fenómeno físico que representa tal vez la rotura-degeneración en un punto de esta placa ateromatosa estaríamos en una primera etapa donde a implicaciones tisulares y metabólicas, les estaríamos añadiendo fenómenos mecánicos. En una segun-

da eclosión va a suceder un final «fatal» en el vaso: La irrupción de este material que va a difundir por su luz llegando incluso a obstruirla (15). Plaquetas, flujo sanguíneo, intercambio de factores de coagulación, tabaco, otros factores como hemos hecho referencia (PAI-1, fibrinógeno, IGF-1...), en realidad alteración del complejo pero importantísimo equilibrio coagulación-fibrinólisis (16).

Nuestro interés ha estado centrado en tres aspectos: a) Estudiar diabéticos que sin saberlo acuden por infarto a una Unidad de Cuidados Intensivos, b) Cuál es su nivel de HbA1c y si ésta pudiera detectar la enfermedad antes que la oculta historia natural se complicara de esta manera, y c) si después del Infarto y una vez dados de alta era posible determinar ciertos factores de riesgo para el miocardio, como el Hiperinsulinismo o la misma Intolerancia, en aquellos supervivientes que no se habían diagnosticado como diabéticos.

En la figura 8 aparecen nuestros resultados utilizando la HbA1c en pacientes que llegaron a la UVI con Infarto y DM, sin saber que eran Diabéticos y aquéllos que no la presentaban. La primera evaluación es positiva para este marcador. Pudiera ser una alternativa más en estos pacientes donde a veces la Hiperglucemia

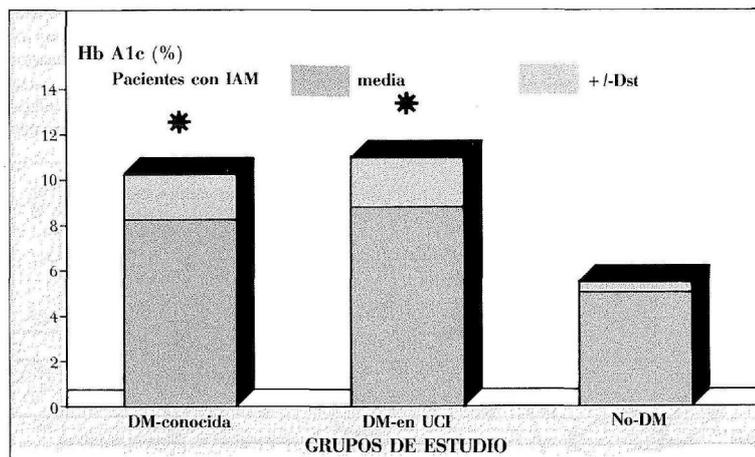


Figura 8.—Niveles de HbA1c (%) en los grupos de DMNID: a) ya diagnosticados. b) aquellos cuya primera manifestación coincide con el diagnóstico del Infarto en la UCI, y c) no diabéticos con Infarto.

del stress oscurece un diagnóstico, que al menos en estudios de seguimiento, es la propia diabetes una de las causas de peor pronóstico para

la evolución de los post-infartados. En el segundo objetivo, al reanalizar el grupo de pacientes (Grupo C), sin diabetes, que al dar-

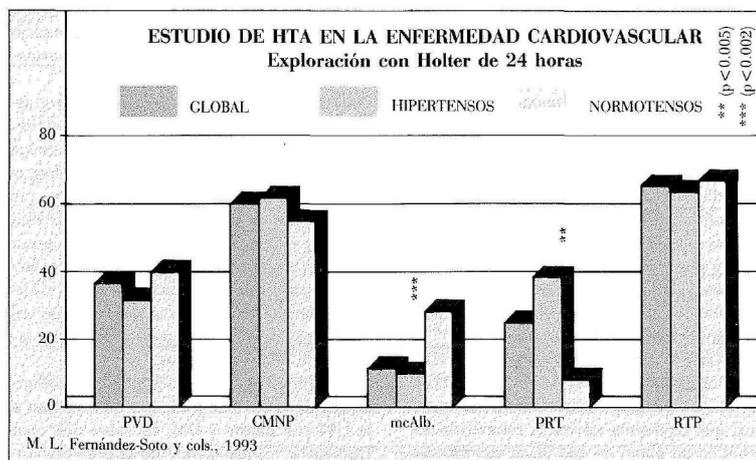


Figura 9.—Grupo de pacientes con Diabetes y a) PVD = Enf. Vascul ar periférica, b) CMNP = Cardiomiop atía, c) mcAlb = Microalbuminuria +, d) PRT = Proteinuria, e) RTP = Retinopatía. Estudio de la Hipertensión Arterial con criterios de Holter/24 horas, detectable.

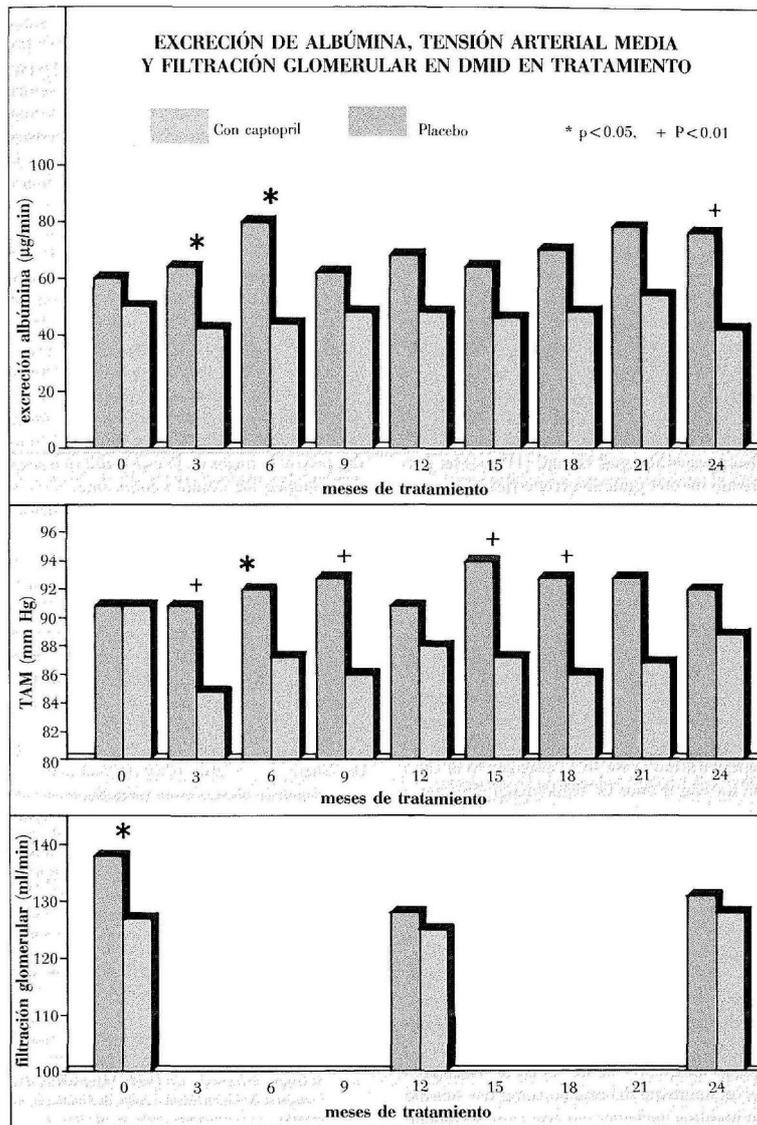


Figura 10.—Estudio a largo plazo en Diabéticos (DMNID) con microalbuminuria sin hipertensión en tratamiento con Captopril.

se de alta volvieron a querer analizarse, un elevado porcentaje de ellos presentó intolerancia hidrogenocarbónica y otro más importante hiperinsulinismo, cuando 2 meses después se le realizó un test de tolerancia a la Glucosa.

Un aspecto de extraordinario interés clínico lo representa en la DM la confluencia de: *Progresión de Nefropatía diabética y asociación a Hipertensión Arterial y a Cardiomiopatía detectable por la medida de los espacios «R-R» en la Electrocardiografía como exploración dinámica y convencional.*

La Fig. 9 resume los grupos de enfermos con complicaciones micro-macrovasculares. Puede verse que la diferencia entre *microalbuminúricos* positivos y *macroalbuminúricos* (PRT) es la **HIPERTENSIÓN**.

La inclusión (afortunada) dentro del Grupo Europeo para el estudio terapéutico con IECA (European Captopril Group) (17) nos ha permitido de una parte intervenir históricamente en el empleo de «inhibidores de la enzima convertidora» en pacientes diabéticos, no hipertensos, con alguna lesión detectable en la Historia Natural de la Nefropatía del Diabético, en este caso *Diabéticos con Microalbuminuria sin Hipertensión* (Fig. 10).

En los resultados recientemente presentados en JAMA (A), la administración a «doble ciego de IECA», no sólo disminuye la microalbuminuria manteniendo estables las normales cifras tensionales, sino que además disminuye la hiperfiltración (Fase II), consiguiendo al cabo de los casi 4 años de seguimiento empezar a conocer etapas de **REGRESIÓN** lesional (Fig. 10). Este estudio cuyo perfil con y sin Captopril reproducimos parcialmente en la Fig. 10, complementa la sugerencia reciente de E. J. Lewis y cols. (18) y en seguimiento de 3 años para pacientes diabéticos con nefropatía y macroalbuminuria más hipertensión en el 75% de la muestra, donde el Captopril mejora en un 50% el progresivo deterioro de los factores de riesgo de estos pacientes hacia la Insuficiencia Renal y sus consecuencias (diálisis, trasplante, etc.) siendo independiente de las cifras tensionales en un momento del estudio como nos sucedió en nuestros pacientes, en este caso normoten-

so (17, 18).

La sugerencia de «reversibilidad lesional» propuesta por Serrano Ríos en 1988, al menos para las primeras fases de la Nefropatía, posiblemente para Hipertrofia Ventricular Izquierda cuando se mantiene la terapéutica antihipertensiva, nos aleja de ese nexo implacable que es el daño endotelial y que pudiera unir a la albuminuria y a la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica del diabético (19).

Este mensaje terapéutico efectivo aunque quede mucho que resolver, puede mover la voluntad de Equipos como el nuestro que con este y otros estudios que están viendo la luz son representación de nuestro trabajo, esfuerzo y, cómo no, deseos de divertirnos agradablemente con nuestro que hacer diario.

Aquí, hoy, en Jaén, este *Instituto de Estudios Giennenses* tenía que recibir de nosotros no todo, pero sí lo mejor de la esperanza que siempre suponen los estudios sobre una modesta derivación de nuestro trabajo: *La Investigación Clínica Aplicada*. ◀

F. Escobar Jiménez, Cátedra de Medicina Interna I. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. M. Fernández-Soto, A. González Jiménez, J. A. Lobón Hernández, C. Sánchez Malo, V. Cobo, M.^a Mar Campos Pastor, M. Muñoz T., F. Barredo, E. Torres V., P. López Ibarra.

Dedicatoria:

Al quehacer diario, paciente y científico de unos profesionales que hoy con ilusión me rodean. Conjugando su disciplina en el trabajo con su curiosidad investigadora y clínica, elevan la apreciación de este autor a la categoría de «alegría» sobre la base de un trabajo bien hecho, aprendiendo de ELLOS siempre MÁS.

En el espacio y en el tiempo no excluyo hoy a nadie de mis alumnos y de aquellos que tienen la «osadía de llamarse discípulos» y aunque mañana quieran desconectarse de mi consideración hacia ellos, siempre los querré más.

Agradecimientos:

A la Srta. Susana Quijano, por su excelente y paciente labor técnica de Secretaría y composición.

Al Grupo de Investigación Unidad Metabólica, de la Consejería de Universidades, Junta de Andalucía, que soporta económicamente parte de este trabajo.

Referencias bibliográficas

1. «Office Guide to Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance». *Diabetes Care*, 15 (Suppl. 2): 4, 1992.
2. *Estudio Nacional sobre las características de la Hipertensión Arterial en el paciente Diabético*. Editado por M. Serrano Ríos, Comité Científico: J. F. Cano; F. Escobar-Jiménez; L. Fernández C.; B. González C.; J. A. Lobón Hernández; N. Martell; M. Mata; J. Sánchez M.; J. Sarroca; J. Selmes y M.^a Trilla, Medibay, S. A. Meditor, S. L., 1993.
3. «Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V)». *Arch. Intern. Med.*, 1993, 153:154-183.
4. ESCOBAR-JIMÉNEZ, F.; SERRANO RÍOS, M.: *Estudio Nacional sobre las características de la Hipertensión Arterial en el Diabético (Discusión y conclusiones)*. Estudio Diapasón. Edn. M. Serrano Ríos, Meditor, S. L., 1993; págs. 117-130.
5. REAVEN, G. M.: «Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: Role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease». *Am. Heart J.*, 1991; 121(4):1.283-1.288.
6. ZAVARONI, I.; BONORA, E.; PAGLIARA, M.; DALL'AGLIO, E.; LUCIETTI, L. et al.: «Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance». *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320:702-706.
7. ESCOBAR-JIMÉNEZ, F.; GONZÁLEZ, A.; FERNÁNDEZ SOTO, M.; LOBÓN, J. A.: «VLDL/TGL altered metabolism in some hypertensive patients». *II Symposium triglycerides*, Vienna, may 1990.
8. GRUNDY, S. M.: «Hypertriglyceridemia». *Postgrad. Med. J.*, 1991; 90:201-210.
9. SÁNCHEZ CASCO, A.; SÁNCHEZ, C.; SÁNCHEZ, C.: «El Corazón del Diabético», en *Actualizaciones en Metabolismo y Nutrición Clínica*, Ed. por F. Escobar-Jiménez, EDIMSA, Madrid, 1993; págs. 1-20.
10. HANSEN, K. W.; MAU PEDERSEN, M.; MARSHALL, S. M.; CHRISTIANSEN, J. S. and MOGENSEN, C. E.: «Circadian variation of blood pressure in patients with diabetic nephropathy». *Diabetologia*, 1992; 35:1.074-1.079.
11. STEHOEWER, C. D. A.; NAUTA, J. J. P.; ZELDENRUST, G. C. et al.: «Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus». *Lancet*, 1992; 340:319-323.
12. SEGAL, A. (as Chairman): «Hypertriglyceridemia and vascular risk». *Lancet*, 1993; 342:781-787.
13. BOTKER, H. E.; MULLER, N.; OVERSEN, P. et al.: «Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X)». *Lancet*, 1993; 342:136-40.
14. BLACK, H. R.: «The coronary artery disease paradox: The role of hyperinsulinemia and insulin resistance and implications for therapy». *J. Cardiovasc. Pharmacology*, 1990; 15 (Suppl. 5):S26-S38.
15. FUSTER, V.; BADIMON, L.; BADIMON, J. J., and CHESTERRO, J. H.: «The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes». *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326(4): 242-250.
16. FURIE, B.; and FURIE, B. C.: «Molecular and cellular biology of blood coagulations». *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326:800-806.
17. EUROPEAN MICROALBUMINURIA CAPTOPRIL STUDY GROUP. Chairmans: G. Viberti, C. E. Mogensen, L. C. Groop y J. F. Pauls. Hosp. Universitario de Granada; F. Escobar-Jiménez, M. M. Campos, M. Muñoz, M. Gómez y otros 11 centros. «Effect of Captopril on Progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria». *JAMA*, 1994; 271:275-279.
18. LEWIS, E. J.; HUNZICKER, L. G.; BAIN, R. P. et al.: «The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy». *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329:1.456-62.
19. BOESTIG, M.; ARNQVIST, H. J.; HERMANSSON et al.: «Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus». *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330:15-18.