

Universidad Nacional Autónoma de México 2 2^o

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores



CURSO DE ESPECIALIZACION EN ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION
1980 - 1982

LA PRUEBA DE ESFUERZO DE LA VALORACION
DEL ESTADO CARDIOVASCULAR DE
LOS PACIENTES DIABETICOS

CESAR AUGUSTO SAAYEDRA GONZALEZ

Hospital General del Centro Médico Nacional

I. M. S. S.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1982

Votado
[Firma]



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

	Pág.
INTRODUCCION.....	1
OBJETIVOS.....	17
MATERIAL Y METODOS.....	18
RESULTADOS.....	23
DISCUSION.....	30
CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFIA.....	37

INTRODUCCION

Durante 14 años de estudio en la población de Framingham, - el 77% de las muertes ocurridas fueron consecuencia de la Enfermedad Cardíaca Aterosclerótica (E.C.A.) y de ellas, el 66% fueron inesperadas (9). El 75% de pacientes que murieron por E.C.A. presentaron Infarto Miocárdico antes de morir, pero de todos los que murieron antes de 65 años 94% tuvieron un corazón aparentemente sano 2 años antes - (9).

Varios estudios han demostrado que los pacientes con Diabetes Mellitus (D.M.) de inicio en la edad adulta tienen incidencia aumentada de aterosclerosis, infarto miocárdico y morbimortalidad de causa cardiovascular (23). Después de 20 años de estudio en Framingham, se han resuelto algunos aspectos acerca de la influencia que la DM puede tener sobre la ECA. La influencia real que la DM puede tener sobre ella en la población general resulta difícil de investigar por cuanto no pueden obtenerse datos de pacientes asintomáticos. El estudio de Framingham ha permitido también valorar el impacto relativo que tiene la DM respecto a otros factores de riesgo (13).

De las personas diabéticas que sufren un infarto de miocardio, solo el 37.8% viven más de 5 años, comparado con 49-85% de supervivencia a igual plazo que se observa en la población no diabética. - Portamian ha encontrado que la ECA cuenta para el 53.3% de muertes en pacientes diabéticos; además encontró que el 38% de los diabéticos - que sufren un infarto de miocardio mueren antes de 2 meses de trans -

currido el evento y 54% de los que sufren un nuevo infarto, mueren a consecuencia de él.

La DM dobla el riesgo de enfermedad cardiovascular total - (Incluyendo accidentes vasculares cerebrales y claudicación intermitente) en hombres y casi lo triplica en mujeres. El riesgo más alto para pacientes diabéticos corresponde a claudicación intermitente (13). Para cualquier aspecto de enfermedad cardiovascular, las mujeres diabéticas tienen más alto riesgo que los hombres no diabéticos (13). En general, podemos decir que la DM suprime la inmunidad relativa de que gozan las mujeres con respecto a la ECA (4).

Se ha encontrado tolerancia anormal a la glucosa en 69-87% de los pacientes con ECA y que la severidad de esta puede relacionarse con la duración de la DM(4). La fracción atribuible para cualquier aspecto de enfermedad cardiovascular es mayor para hipertensión arterial, siendo el segundo lugar para tabaquismo y el tercero para la - - DM. Probablemente, la menor fracción atribuible para la Diabetes se explique por la menor incidencia que tiene respecto a hipertensión y tabaquismo.

La relación existente entre DM e infarto agudo de miocardio ha sido discutida. Un estudio reciente (16) no encontró relación significante entre DM e infarto agudo de miocardio. Otro estudio (23) practicado en autopsias no encontró asociación significante entre aterosclerosis coronaria y duración o severidad de la DM, pero sí encontró una relación estadísticamente significante entre duración de ésta y enferme

dad de arterias intramiocárdicas. En la actualidad no podemos decir con certeza si la cardiopatía del diabético resulta de enfermedad de grandes vasos coronarios, microangiopatía o proceso miocárdico intersticial.

Portamian et al encontraron que los pacientes diabéticos con dolor de pecho tenían más enfermedad de arteria coronaria, pero no más enfermedad difusa. Esto tiene más que importancia teórica porque si el miocardio está indemne, la cirugía de revascularización podría estar indicada, pero no en el caso contrario. Desafortunadamente, no puede darse por comprobado que los pacientes diabéticos tengan su miocardio intacto.

Muchos pacientes con aterosclerosis coronaria significativa cursan sin angina de pecho y se cree que eso solo tiene relación con diferentes umbrales para el dolor (18). Más aún; el estudio de Framingham demostró que el infarto de miocardio puede pasar desapercibido tanto para el paciente como para su médico hasta en 25% de los casos (3, 9, 18). El infarto de miocardio no reconocido se encuentra asociado a Diabetes Mellitus, hipertensión arterial y anomalías electrocardiográficas (9). Hay evidencia de que los infartos no reconocidos sí dan síntomas, pero que estos resultan demasiado inespecíficos (14). Los síntomas más frecuentes en infartos no reconocidos son dolor de pecho, dolor epigástrico y disnea. Especial atención debe ponerse en pacientes sometidos a cirugía (18).

La valoración de la presencia de ECA incluye varios pasos:-

valoración clínica, electrocardiograma de reposo, electrocardiograma durante el ejercicio, angiografía coronaria, pruebas de función ventricular y recientemente el uso de radionúclidos, usualmente como complemento de electrocardiografía dinámica.

La ausencia de sintomatología previa en un alto porcentaje de pacientes que sufren un ataque coronario indica que la evaluación clínica es poco sensible si se usa como método único (3). Por otro lado, 25% de pacientes con angina detectada clínicamente, pero con angiografía normal, tuvieron a largo plazo un pronóstico igual al de la población general (3).

Por lo anterior, ha sido necesario recurrir a pruebas más específicas y el siguiente paso es el electrocardiograma de reposo. Es te puede encontrarse normal en períodos libres de síntomas; sin embargo (3,9), ciertas anormalidades se asocian con una alta incidencia de enfermedad coronaria. La más importante es la hipertrofia de ventrículo izquierdo, pero otros puntos de interés son los trastornos en la conducción intraventricular y trastornos inespecíficos del segmento ST-T.

La hipertrofia de ventrículo izquierdo implica un riesgo más alto que la angina de pecho y ese riesgo es similar al de los pacientes que ya sufrieron un infarto de miocardio (9). De todos los candidatos para muerte coronaria, los más fáciles de distinguir son los que ya tuvieron un ataque previo y los que tienen hipertrofia de ventrículo izquierdo. Incidentalmente, la fracción atribuible para enfermedad car-

diovascular es similar entre pacientes con DM y pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo (13).

Desafortunadamente, la severidad o la extensión de la enfermedad no puede ser puesta de manifiesto por el criterio electrocardiográfico (10). Incluso el infarto de miocardio puede pasar desapercibido por esta técnica (3,10,25). Pero en personas con perfil de riesgo desfavorable, el desarrollo de ciertas anomalías en el electrocardiograma puede anunciar el desarrollo de miocardiopatía isquémica. Tales personas tienen riesgo aumentado de presentar infarto de miocardio, accidentes vasculares cerebrales o insuficiencia cardíaca. La aparición de cambios en el electrocardiograma a través de evaluaciones periódicas constituye la forma más usual de detección (5).

Una variante del estudio electrocardiográfico que ha adquirido mayor importancia es la prueba de esfuerzo (1). En personas con electrocardiograma de reposo normal, una circulación coronaria comprometida puede ser puesta de manifiesto por esta técnica (5). El desarrollo de ciertos cambios durante o después del ejercicio pueden dar la información más temprana acerca de disminución en la nutrición del miocardio y muy frecuentemente puede indicar un grado funcionalmente importante de disminución del flujo sanguíneo coronario.

Se ha dicho que los cambios electrocardiográficos durante el ejercicio carecen de especificidad si el desplazamiento del ST es de 0.5 mm y tienen muy poca sensibilidad si se acepta como criterio un desplazamiento de 2 mm. Por eso, en la actualidad se acepta usual-

mente un desplazamiento de 1 mm como criterio diagnóstico. La prueba puede dar tanto resultados negativos falsos como positivos falsos (1, 3).

Condiciones asociadas con resultados positivos falsos de la prueba de esfuerzo incluyen el prolapso de la valvula mitral, hipertrofia de ventrículo izquierdo por hipertensión arterial, valvulopatía mitral o aórtica, cardiomiopatía congestiva, síndrome de Wolf-Parkinson-White e hipokalemia. Una causa frecuente de resultado negativo falso es el infarto miocárdico previo. A pesar de eso, con alguna frecuencia la prueba de esfuerzo es negativa en pacientes con ECA severa angiográficamente demostrable en ventrículos no infartados y la causa de ello no es conocida (1).

A pesar de las anteriores consideraciones, se cree que la exclusión cuidadosa de causas de resultados positivos falsos va a resultar en una disminución de ese tipo de resultados a un 10% de los que actualmente se observan (1).

La prueba de esfuerzo puede valorar la gravedad de la aterosclerosis. Angiográficamente, la obstrucción de la arteria coronaria principal izquierda ocurre con más frecuencia en pacientes que presentan los cambios más pronunciados en el ST, una duración más corta del ejercicio, una recuperación más lenta de los cambios anormales y una frecuencia cardíaca baja durante el ejercicio (1).

Ellestad, en un estudio a largo plazo de 27.000 pacientes sometidos a prueba de esfuerzo refiere que los pacientes que presentan -

una respuesta bradicardia al ejercicio tienen una incidencia de eventos cardiovasculares muy alta, con 50% de incidencia a los 5 años.

El pronóstico de pacientes que son incapaces de completar el estadio I de la prueba de esfuerzo es muy malo (40% de mortalidad a 2 años) comparado con el pronóstico excelente que presentan los pacientes que completan el estadio IV o que alcanzan una frecuencia cardíaca máxima de 160 por minuto (99% de supervivencia a 1 año y 90% a 4 años) (1).

Recientemente, la utilidad de la prueba de esfuerzo ha sido seriamente puesta en duda (6), en base al teorema de Bayes que establece que una prueba no puede ser adecuadamente interpretada si no se tiene una relación acerca de la prevalencia de la enfermedad en la población a ser estudiada. Se hace ver la notable diferencia en la seguridad predictiva de la prueba de esfuerzo en pacientes que ya tienen una alta probabilidad antes de efectuar la prueba en contraste con pacientes asintomáticos, en los cuales la seguridad predictiva fue de solo 35-40%.

En algunos estudios se ha encontrado que un aumento de la frecuencia cardíaca menor que el esperado para un paciente se asocia con una incidencia de eventos cardiovasculares similar a la que se encuentra en pacientes con prueba de esfuerzo positiva. En un pequeño número de pacientes, la única clave para el diagnóstico de ECA se encuentra en su incapacidad para aumentar su frecuencia cardíaca durante el ejercicio (7). Se ha encontrado incluso que la estenosis severa -

de la arteria coronaria principal izquierda ocurre con más frecuencia en los pacientes que tienen los cambios del ST más marcados ó más prolongados, una duración menor del ejercicio ó una respuesta más baja de la frecuencia cardíaca al ejercicio (1).

En una extensa revisión, Eshchar (7) concluye que, a pesar de sus limitaciones, la prueba de esfuerzo constituye una alternativa razonable para la detección de pacientes con alto riesgo cardiovascular.

La angiografía coronaria puede detectar virtualmente todos los casos de enfermedad obstructiva de arteria coronaria, al igual que la formación de placas no obstructivas. Sin embargo, este método invasivo implica un riesgo, aunque en centros especializados la incidencia de muerte o de complicaciones serias debería ser menor de 0.1% (3). Por tanto, la ECA puede ser mejor estudiada en pacientes para los cuales se encuentra disponible una angiografía coronaria (10).

Un reporte reciente del Real Colegio de Médicos de Londres y de la Asociación Británica del Corazón acerca del cuidado de pacientes con ECA establece que no hay actualmente una prueba o combinación de pruebas que sea totalmente segura en diferenciar individuos que presentan una ECA potencialmente peligrosa de aquellos que no la presentan.

Aunque la ECA puede no ser una consecuencia inevitable de la DM (23), en países industrializados es más probable que esa enfermedad o la muerte a consecuencia de ella se produzca en pacientes

diabéticos que en individuos normales (4). Ese riesgo aumentado es causado por aterosclerosis, pero la causa de esta sigue siendo oscura. Se ha demostrado que la hiperlipidemia o la hipertensión (que frecuentemente acompañan a la DM) no son suficientes para explicarla. El estudio de Framingham demostró que los diabéticos no eran más sensibles que la población general frente a los factores de riesgo acordados para ECA (12). Actualmente se invocan cada vez más las causas hemostáticas y extensas investigaciones se llevan a cabo en ese terreno.

La mayoría de los diabéticos presentan otra anomalía vascular concomitante: retinopatía, nefropatía, angiopatía periférica, etc. Por otro lado, cada vez es más evidente que la morbimortalidad cardíaca de los diabéticos no solo se relaciona con la presencia de ECA. Hay una serie de condiciones patológicas agrupadas juntas bajo el nombre de cardiopatía diabética cuya incidencia exacta no se conoce, pero que es mucho más frecuente en pacientes insulino dependientes (4).

La pregunta persiste respecto a si una anomalía de la tolerancia a la glucosa ocasiona trastornos del metabolismo lipídico y proteico que acelera la aterosclerosis o si una anomalía subyacente es el origen común tanto de una como de la otra. En lo que sí puede haber acuerdo unánime es en que el paciente diabético está más predispuesto a sufrir ECA.

La aterosclerosis es un proceso que se inicia muy temprano en la vida (17). Depósitos de lípidos se han encontrado en la pared de las arterias incluso en la vida fetal. Se acepta que el colesterol llega

a la placa ateromatosa transportado por las lipoproteínas de baja densidad (25).

Existe abundante evidencia que relaciona al colesterol con la ECA (17,22). Las grasas de la dieta pueden ser separadas en 2 categorías: vegetales y animales. Estas últimas pueden, a su vez separarse en tres categorías: grasas lácteas, grasas provenientes de animales terrestres y grasas provenientes de animales acuáticos. Las propiedades y la composición de ácidos grasos de estos tipos de grasas alimentarias varían grandemente. Las grasas vegetales contienen predominantemente ácidos grasos no saturados, especialmente ácido linoleico. Las otras grasas contienen ácidos grasos mucho más saturados y contienen cantidades mucho menores de ácido linoleico. Las grasas de animales marinos son altamente insaturadas y contienen ácidos grasos hasta con 5 ó 6 dobles enlaces en su molécula (21). Por tanto, las grasas provenientes de vegetales y de animales marinos representan un riesgo mucho menor en cuanto a su potencial aterogénico.

En las últimas décadas, se ha acumulado una cantidad abrumadora de datos que indican que la hipercolesterolemia es uno de los 3 factores principales en la producción de la ECA. No se ha comprobado lo mismo para los triglicéridos, pero sí que potencian la acción aterogénica del colesterol (2). La sospecha empezó a presentarse cuando se vio durante la segunda guerra mundial que en países como Noruega y Finlandia, donde se produjo un marcado descenso en el consumo de grasa en forma de leche, mantequilla y huevos, hubo una marca

da disminución en la mortalidad por causas circulatorias. En países - como Estados Unidos y Dinamarca, donde no hubo mayor variación en la dieta, ese fenómeno no se produjo. En Noruega, cuando se reinició la dieta normal la mortalidad cardiovascular volvió a la incidencia inicial (22).

Sin embargo, para algunas autoridades en esta materia (24), la evidencia disponible para relacionar ECA con hiperlipidemia (y me - nos aún con la dieta), no es concluyente. Uno de los principales pilares para negar esa relación se encuentra en la demostración del he - cho de que al normalizar los niveles de colesterol (con clofibrato y po siblemente también por otros medios), no se disminuye la incidencia - de infarto de miocardio y angina de pecho. Sin embargo, sí se obser - va disminución en la incidencia de infartos miocárdicos fatales, sobre - todo en hombres que tenían inicialmente las cifras más elevadas de co lesterol plasmático.

A este respecto, es evidente (15) que si la producción de - ateromatosis ha requerido largos años para producirse, los resultados obtenidos con la reducción en los niveles séricos de colesterol en eta - pas tardías de la vida, no podrá ofrecer todo el resultado benéfico - deseado. Eso enfatiza la necesidad de prevención en etapas tempranas de la vida, probablemente antes de que termine la tercera década ó - aún antes.

A pesar de todas las críticas, en la mayoría de estudios se - concluye que cuanto menor sea la cifra de colesterol, menor será el -

riesgo de sufrir ECA (15), aunque no hay acuerdo respecto a las cifras ideales. Lo que se ha visto en uno de los estudios más grandes es que hombres con colesterol por debajo de 240 mg% tienen una incidencia de ECA que es de solo 54% respecto a la incidencia en la población general (15).

En un estudio conjunto practicado en 7 países se concluye: - "Por la evidencia disponible, parece que la concentración sérica de colesterol es un factor de riesgo importante para la incidencia de ECA - a niveles de quizás 220 mg% o mayores". Y más tarde agrega: "Para muertes coronarias, no se encuentra correlación cuando los niveles de colesterol se encuentran por debajo de 230-240 mg%" (Coronary Heart Disease in seven countries, American Heart Association).

Similares consideraciones pueden hacerse respecto a la incidencia de muerte súbita, puesto que en la mayoría de los casos correlaciona con ECA en estudios de autopsia (Sudden coronary death, Cir-culation, Supl. III).

Debe recordarse que los lípidos existen en el suero combinados con proteínas como lipoproteínas. El tipo de lipoproteína que se encuentra aumentada también tiene importancia. Tradicionalmente (2), - el interés ha sido enfocado en el papel que juegan las lipoproteínas beta y prebeta en la génesis de la aterosclerosis. Sin embargo, cada - vez se concede más importancia a las lipoproteínas alfa como factor - benéfico que se opondra a la génesis de la aterosclerosis. Desde 1951, Barr demostró que los hombres saludables tenían niveles de lipoproteín

nas alfa más altos que los que padecían ECA; las mujeres, que tienen menor incidencia de ECA, también tienen niveles más altos de lipoproteínas alfa. Un estudio reciente (2) encontró que el colesterol contenido en las lipoproteínas alfa en personas con ECA era consistentemente - - más bajo que en personas sin ella. Lo mismo se demostró para personas con infarto de miocardio y angina de pecho y la diferencia fue estadísticamente significativa.

La explicación propuesta por Miller es que las alfa LP transportan el colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado, donde es catabolizado y excretado. Esto aún no puede considerarse como demostrado, pero constituye una explicación razonable. Por otro lado, ello tampoco implica que necesariamente la elevación de las alfa LP prevenga el desarrollo de la aterosclerosis.

Recientemente se ha puesto en duda la necesidad de practicar un patrón electroforético de lipoproteínas (8). Con los métodos automatizados actualmente disponibles, un colesterol mayor de 250 mg% o triglicéridos mayores de 200 mg% definen una hiperlipidemia.

La gran mayoría de hiperlipoproteinemias son de tipo II y IV. La diferenciación entre ambas reside en la determinación de beta LP. La diferenciación del tipo III requiere determinación de prebeta LP. Los patrones no son estables; elevaciones de beta y prebeta LP pueden intercambiarse de día en día en una misma persona, originando cambios en el tipo de hiperlipoproteïnemia.

En hiperlipoproteïnemias familiares se ha visto que los fami-

liares de pacientes con hiperlipoproteinemía de tipo II-a pueden presentar hiperlipoproteinemía de tipo II-b ó IV en igual número de casos. - Esto indica que el patrón electroforético no puede definir un defecto - específico. Lo que sí puede afirmarse es que los familiares de pacien - tes con hiperlipoproteinemía tienen mayor probabilidad de presentar - hiperlipoproteinemía que las personas pertenecientes a la población ge - neral (8).

La mayoría de los pacientes con hiperlipoproteinemias fami - liares caen en 3 grupos; excepto en la hiperlipoproteinemía de tipo III (que es muy rara), ni quilomicrones ni lipoproteínas anormales son en - contrados en el plasma. Por lo tanto, según esto, la mayoría de los - pacientes pueden ser manejados determinando exclusivamente colesterol y triglicéridos.

Los 3 grupos de pacientes mencionados anteriormente inclu - yen hipercolesterolemia sola (tipo II-a), hipertrigliceridemia sola (tipo IV) y una combinación de hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia. Las medidas terapéuticas están bien establecidas y el patrón electro - forético tendría poco que agregar.

Los pacientes con elevaciones moderadas de colesterol y tri - glicéridos pueden considerarse como pacientes con hiperlipidemia - - mixta. Todos ellos se tratan inicialmente con dieta para reducción de peso, baja en grasas y disminuida en alcohol y azúcares. Si después - de 1 mes con esa dieta los triglicéridos permanecen por arriba de - - 300 mg%, se debería agregar clofibrato; si es el colesterol el que - -

permanece elevado, se hace la dieta más estricta en cuanto a colesterol y puede considerarse el uso de colestiramina (8).

Si se encuentra triglicéridos por arriba de 1000 mg% y quilo micrones, la hiperlipoproteinemia puede ser de tipo I ó V. En ese caso, se restringen las grasas y se practicaría un estudio completo para determinar el tipo de hiperlipoproteinemia (8).

Durante su metabolismo, el colesterol debe ser transportado por medio de lipoproteínas hacia el hígado, el único órgano que es capaz de catabolizarlo y excretarlo en cantidades importantes. Como las lipoproteínas encargadas de ese transporte son las alfa, una disminución de ellas podría asociarse con una disminución en el aclaramiento del colesterol contenido en los tejidos, incluyendo la íntima de las arterias. En efecto, varios estudios (10, 20) han demostrado una relación inversa entre alfa LP e incidencia de ECA. Se ha visto que el colesterol en las alfa LP es 3 veces más efectivo que el contenido en las beta LP para distinguir entre casos de ECA y controles. Framingham encontró datos similares tanto en hombres como en mujeres.

Nestell y Miller han demostrado que el colesterol perdido por los adipocitos durante las dietas de reducción es movilizado por alfa LP y no por ninguna de las otras lipoproteínas. Esto podría explicar la relación inversa que existe entre el contenido total del colesterol corporal y la concentración de colesterol en lipoproteínas de tipo alfa.

La hipótesis de las alfa LP ofrece una explicación para los -

casos de ECA que se encuentran en pacientes sin hiperlipidemia. También ayuda a explicar la relativa protección que tienen las mujeres -- respecto a los hombres en cuanto a la incidencia de ECA.

Todo lo anterior no resta importancia al papel que juegan -- las beta LP y prebeta LP en la producción de aterosclerosis, puesto -- que son ellas las que hacen llegar el colesterol al ateroma.

Datos obtenidos de estudios en poblaciones con baja incidencia de ECA permiten concluir que bajas concentraciones de alfa LP -- son fisiológicas si coexisten con bajas concentraciones de beta LP. Pero, igualmente una alta concentración de beta LP podría ser fisiológica si coexistiera con una alta concentración de alfa LP.

Estas observaciones sugieren que la proporción alfa/beta LP podría ofrecer una estimación mejorada en cuanto al riesgo de ECA, -- pero ello está pendiente de ser establecido en forma definitiva.

Hay evidencia de que las alfa LP pueden ser controladas -- por medio de una dieta con adecuada proporción de grasas poli-insaturadas y saturadas (entre 1:1 y 4:1). Una dieta con esa proporción baja y contenido de carbohidratos de 80% tendría el efecto contrario.

Hay otros factores que se asocian con una elevación de las -- alfa LP: alcohol, fenitofinas, estrógenos y ejercicio físico. La reducción de peso, a veces (aunque no siempre), se acompaña de aumento -- en las alfa LP. El propranolol reduce las concentraciones de alfa LP, lo mismo que el tabaquismo. Las enfermedades febriles reducen las -- concentraciones de alfa LP por varias semanas.

OBJETIVOS

- 1.- Observar con que frecuencia se observa una prueba de esfuerzo positiva en pacientes diabéticos.
- 2.- Observar la frecuencia con que la obesidad se acompaña de sintomatología de tipo cardiovascular en pacientes diabéticos, -- tratando de correlacionar esa sintomatología con anomalías electrocardiográficas o en la prueba de esfuerzo.
- 3.- Observar la utilidad del electrocardiograma de reposo - para estimar el estado cardiovascular de los pacientes diabéticos y - - compararla con la utilidad de los datos obtenidos de la prueba de esfuerzo.
- 4.- Observar la relación entre una prueba de esfuerzo anormal y el perfil de lípidos sanguíneos encontrado en pacientes diabéticos.
- 5.- Observar la frecuencia con que otras complicaciones - crónicas de la Diabetes Mellitus preceden a la aparición de anomalías en la prueba de esfuerzo.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron veinte pacientes diabéticos controlados en la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital General del Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social. Todos fueron pacientes con Diabetes mellitus de tipo II, con edades que oscilaron entre los 35 y los 60 años. De ellos, doce pertenecían al sexo femenino y el resto, o sea ocho pacientes, pertenecían al sexo masculino.

Excepto por la edad y el tipo de Diabetes, el único requisito exigido para incluir a los pacientes en el estudio fue la ausencia de cardiopatía distinta a la cardiopatía aterosclerótica.

Los pacientes fueron estudiados prospectivamente entre los meses de noviembre de 1981 y enero de 1982. Se practicó una historia clínica orientada al diagnóstico de angina de pecho de acuerdo al criterio recomendado por la Organización Mundial de la Salud. Antes de solicitar la prueba de esfuerzo se descartó la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva por medios clínicos y por radiografía simple de torax. La presencia de insuficiencia cardíaca se consideró como una contraindicación para la realización de la prueba. Un informe detallado de los datos investigados se anota en hoja anexa.

Rutinariamente se estudiaron en los pacientes los siguientes parámetros: peso, talla, tensión arterial, glicemia, urea, creatinina, perfil de lípidos, electrocardiograma de reposo, depuración de creatinina y albuminuria en orina de 24 horas, valoración especializada en bus

ca de retinopatía diabética, radiografía de tórax y prueba de esfuerzo - de acuerdo al protocolo de Bruce.

Se consideró a un paciente como obeso cuando su peso excedió en 20% ó más a su peso ideal comparado con tablas estandarizadas en el Servicio de acuerdo a la edad, sexo y estatura.

La presencia de nefropatía se consideró positiva cuando en un paciente se demostró la presencia de albuminuria mayor de 500 mgs, en 24 horas y ella coexistiera con disminución en la depuración de - - creatinina y/o elevación de los cuerpos nitrogenados por arriba de los valores considerados normales en nuestro Laboratorio.

La presencia de retinopatía fue valorada por el Servicio de - Oftalmología de nuestro Hospital por medio de Oftalmoscopia directa. - Los pacientes fueron clasificados para este fin de acuerdo al criterio - de Zweng en la siguiente forma:

- I. - Retinopatía no proliferativa.
 - a) Simple, sin edema macular.
 - b) Edema macular localizado.
 - c) Edema macular difuso.
- II. - Neovascularización en el plano retiniano.
- III. - Neovascularización hacia el vítro ó sobre la pupila.
- IV. - El grado III más proliferación glial fibrosa.

Los lípidos séricos se cuantificaron por medio de electroforesis y los pacientes fueron clasificados de acuerdo al criterio usual.

De acuerdo a los datos encontrados en estudios previamente -

publicados, se clasificó al paciente como hipertenso cuando sus cifras tensionales fueron mayores de 150 mmHg para la sistólica y de 95 - - mmHg para la diastólica. Esas cifras fueron obtenidas calculando el promedio de 2 determinaciones en el curso de la misma consulta y se paradas por un intervalo de tiempo no menor de 20 minutos.

Aunque no se tabularon los datos en el análisis final, se investigó la historia de tabaquismo en los pacientes y se consideró al paciente como tabaquista cuando se obtuvo la historia de haber fumado más de 10 cigarrillos diarios por periodos no menores de 5 años e independientemente de si lo hiciera o no al momento de ser incluido en el estudio.

El análisis de los electrocardiogramas se solicitó al Servicio de Cardiología de nuestro Hospital y se solicitó la valoración específica de los criterios que en estudios previos se han encontrado asociados con la presencia de ECA. Ellos son: hipertrofia de ventrículo izquierdo, bloqueos de la conducción intraventricular y trastornos inespecíficos de la repolarización. También se solicitó en el mismo electrocardiograma la valoración de datos que sugirieran necrosis miocárdica antigua.

A todos los pacientes se les solicitó prueba de esfuerzo que fue practicada en el Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional del IMSS. La prueba se llevó a cabo de acuerdo al protocolo propuesto por Bruce y su interpretación se realizó de acuerdo a los siguientes parámetros:

1.- La prueba fue considerada negativa cuando el paciente - alcanzó el 85% de la frecuencia cardíaca máxima esperada sin presentar cambios isquémicos en el segmento ST ó en la onda T.

2.- La prueba fue considerada positiva cuando se produjeron cambios en el ST como depresión isquémica de al menos 0.1 mV que - durara al menos 0.08 segundos después de la terminación del QRS.

También se consideró la prueba como anormal cuando el pa - ciente fue incapaz de alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxi - ma esperada para él. Este tipo de respuesta que en otros estudios se - considera como indeterminada, ha correlacionado en varios trabajos - con la presencia de ECA; incluso ha sido mencionada como el único da - to revelador en algunos casos del padecimiento. Este parámetro ad - quiere mayor importancia en nuestro estudio en vista de la posibilidad de neuropatía autonómica, complicación frecuentemente observada en - pacientes diabéticos.

3.- La prueba fue considerada como indeterminada en pre - sencia de trastornos como bloqueos de rama, múltiples latidos prema - turos o inestabilidad de la línea isoeléctrica que dificultaran la adecua - da interpretación de los datos obtenidos. En ninguno de los casos se - encontraron problemas de esta naturaleza.

Debido al número limitado de pacientes, no se hizo diferen - cias en cuanto al sexo y todos los pacientes se tabularon en igualdad - de condiciones en cuanto a este parámetro. Tampoco se hicieron dife - rencias en cuanto al grado de obesidad, tipo de hipertensión o grado -

de elevación de sus lípidos sanguíneos. Por la misma razón, no se hicieron consideraciones en cuanto al grado de retinopatía que presentaron los pacientes.

RESULTADOS

Del total de 20 pacientes estudiados, 6 presentaron una prueba de esfuerzo positiva, lo que da una incidencia de 33.3%.

De los pacientes estudiados en quienes se encontró una prueba de esfuerzo positiva, 2 ó sea el 10% tenían más de 55 años de edad, pero una idéntica proporción de pacientes se encontraban en los grupos etarios comprendidos entre los 35 y 45 años y entre los 46 y 55 años. Los datos detallados al respecto pueden ser observados en la siguiente tabla:

Edad	P de E (-)	P de E (+)
35-45 a	3 (15%)	2 (10%)
46-55 a	5 (25%)	2 (10%)
+55 a	6 (30%)	2 (10%)

En cuanto al tiempo de evolución de la Diabetes, encontramos que con una duración de 10 años, el 20% de los pacientes estudiados cursaron con anormalidad en la prueba de esfuerzo. Esa incidencia fue por lo menos el doble de la encontrada en cualquier otro grupo. El 10% de pacientes con evolución de su padecimiento menor de 5 años presentó anormalidades en su prueba de esfuerzo. Los datos se anotan en la siguiente tabla:

<u>Evolución</u>	<u>P de E (-)</u>	<u>P de E (+)</u>
- 5 años	3 (15%)	2 (10%)
5-9 años	3 (15%)	0 (0%)
+ 10 años	8 (40%)	4 (20%)

Un total de 3 pacientes (15%) con hipercolesterolemia presentaron una prueba de esfuerzo positiva, pero el número de pacientes que presentaron anormalidad en la prueba y colesterol normal fue exactamente el mismo. Los datos aparecen en la siguiente tabla:

	<u>P de E (-)</u>	<u>P de E (+)</u>
Colesterol Normal	7 (35%)	3 (15%)
Colesterol Elevado	7 (35%)	3 (15%)

Los pacientes con prueba de esfuerzo positiva y triglicéridos normales ocurrieron con una frecuencia igual a la de los que presentaban elevación de los triglicéridos plasmáticos, como puede verse en la tabla siguiente:

	<u>P de E (-)</u>	<u>P de E (+)</u>
TG Normales	4 (20%)	3 (15%)
TG Elevados	10 (50%)	3 (15%)

La elevación simultánea de colesterol y triglicéridos plasmáticos se acompañó de una prueba de esfuerzo positiva en 2 pacientes (10%), en tanto que 4 pacientes (20%) con prueba de esfuerzo positiva presentaron ambos lípidos normales. Los datos detallados se encuentran en la tabla siguiente:

	<u>P de E (-)</u>	<u>P de E (+)</u>
Ch y Tg Normales	8 (40%)	4 (20%)
Ch y Tg Elevados	6 (30%)	2 (10%)

De los pacientes con prueba de esfuerzo positiva, 3(15.7%) tenían prebeta lipoproteínas normales, en tanto que 2(10.5%) las tenían elevadas. Eso se puede observar en la siguiente tabla:

	<u>P de E (-)</u>	<u>P de E (+)</u>
Prebeta LP Normales	7 (36.8%)	3 (15.7%)
Prebeta LP Elevadas	7 (36.8%)	2 (10.5%)

La elevación de las betas lipoproteínas se encontró en 4 pacientes (21.0%) con prueba de esfuerzo positiva. La Prueba de esfuerzo solo fue positiva en un paciente (5.2%) de los que tenían niveles normales de esta lipoproteína. La relación puede apreciarse en la tabla siguiente:

	P de E (-)	P de E (+)
Beta LP Normales	6 (31.5%)	1 (5.2%)
Beta LP Elevadas	8 (42.1%)	4 (21.0%)

Intentamos relacionar la presencia de sintomatología anginosa en pacientes obesos y buscar en cuántos casos esa sintomatología podría atribuirse a isquemia miocárdica medida a través de la prueba de esfuerzo. Asimismo quisimos ver con qué frecuencia esa isquemia podría ser detectada por medio del electrocardiograma estático. Tabulamos también la presencia de hipertensión arterial para ver si la sintomatología referida por los pacientes podría ser explicada en base a ella.

Del total de 10 pacientes obesos, 8 presentaron sintomatología sugestiva de enfermedad coronaria. De los 8 pacientes sintomáticos, 2 no presentaron ni hipertensión ni ningún otro tipo de anomalías en el estudio cardiovascular. Dos de ellos presentaron hipertensión arterial sin que se lograra demostrar, a pesar de ello ningún tipo de anomalía electrocardiográfica ó en la prueba de esfuerzo.

En 2 pacientes sintomáticos se encontraron anomalías electrocardiográficas para las cuales no se encontró correlación en el estudio dinámico. Solo 2 de los pacientes sintomáticos presentaron anomalías en la prueba de esfuerzo indicativas de cardiopatía isquémica.

Uno de los pacientes sintomáticos no presentó ni hipertensión

ni anomalías electrocardiográficas estáticas ó dinámicas. El otro paciente sin sintomatología anginosa presentó prueba de esfuerzo positiva, llamando la atención en él la ausencia de anomalías estáticas del electrocardiograma a pesar de presentar también hipertensión arterial.

Se obtuvo un resultado que podría considerarse como falso negativo de la prueba de esfuerzo. Todos los datos respecto a las relaciones anteriores pueden encontrarse en la tabla siguiente:

	HTA		EKG		P de E		Total	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Asintomáticos (2)	1	1	0	2	1	1	1	1
Sintomáticos (8)	2	6	1	7	2	6	5	3

Doce pacientes del total de 20 estudiados (60%), no presentaron ni nefropatía ni anomalía en la prueba de esfuerzo. El 10% de ellos, ó sea un total de 2 pacientes presentaron prueba de esfuerzo anormal concomitantemente con datos considerados indicativos de la presencia de nefropatía.

De los pacientes que presentaron una prueba de esfuerzo anormal, 4(20%), cursaban sin nefropatía y solo 2(10%), presentaban ambos tipos de complicaciones. De los datos anteriores puede verse que, de la población estudiada, hemos encontrado una incidencia de nefropatía 1.5 veces menor que la incidencia de anomalías en la prueba de esfuerzo.

De los pacientes con nefropatía, 2(10%) cursaron con anomalías en la prueba de esfuerzo y dos cursaron sin ese tipo de anomalía. Los datos referentes a la relación entre prueba de esfuerzo y nefropatía aparecen resumidos en la siguiente tabla:

	P de E (-)	P de E (+)
Sin Nefropatía	12 (60%)	4 (20%)
Con Nefropatía	2 (10%)	2 (10%)

Un total de 7 pacientes (43.7%) de los 16 a los cuales se les practicaron ambos estudios estuvieron libres de complicaciones tanto a nivel retiniano como cardiovascular (a juzgar por la prueba de esfuerzo). Por otra parte, 2 pacientes (12.5%) presentaron ambos tipos de complicaciones.

De los 6 pacientes que presentaron prueba de esfuerzo positiva, 4(25%) se presentaron sin evidencia de retinopatía en tanto que 2(12.5%) presentaron esa complicación. De los 5 pacientes en quienes se encontró evidencia de retinopatía, 3(18.7%) cursaron con prueba de esfuerzo normal, en tanto que solo 2(12.5%) presentaron anomalía en la prueba mencionada. Los datos referentes a la relación entre presencia de retinopatía y prueba de esfuerzo normal ó anormal aparecen anotados en la siguiente tabla:

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

	<u>P de E (-)</u>	<u>P de E (+)</u>
Sin Retinopatfa	7 (43.7%)	4 (25.0%)
Con Retinopatfa	3 (18.7%)	2 (12.5%)

DISCUSION

Nos llamó la atención la igual incidencia de prueba de esfuerzo anormal en todos los grupos etarios en que fueron separados los pacientes. En efecto, no pudimos encontrar ninguna correlación entre la edad del paciente y el riesgo de encontrar en él anomalías de la prueba de esfuerzo. Lo anterior nos está indicando que la Diabetes - agrega un riesgo extra en cuanto a la morbilidad cardiovascular al suprimir la inmunidad relativa que la juventud confiere a ese respecto.

Por otra parte, sí encontramos una correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el riesgo de presentar anomalías en la prueba de esfuerzo. Eso se demuestra con el hallazgo de -- que la posibilidad de encontrar una prueba de esfuerzo positiva fue doble cuando el paciente tenía 10 ó más años de evolución de su padecimiento.

Lo anterior nos indica lo que ya en otros estudios ha sido encontrado: la estrecha relación existente entre el tiempo de evolución de la Diabetes mellitus y el riesgo de encontrar complicaciones cardiovasculares.

Al estudiar la relación existente entre el perfil de lípidos plasmáticos y prueba de esfuerzo, solo encontramos una relación estrecha entre ambas variables al considerar en particular a las lipoproteínas de tipo beta. Ni la presencia de hipercolesterolemia ni la de hipertrigliceridemia representaron, en este estudio un riesgo mayor en cuanto a presentar una prueba de esfuerzo positiva. La elevación simultánea

nea de colesterol y triglicéridos incluso presentó una correlación negativa con la positividad de la prueba de esfuerzo. Igual correlación negativa encontramos entre la elevación de prebeta lipoproteínas y la posibilidad de encontrar una prueba de esfuerzo anormal.

Los resultados más llamativos los encontramos respecto a la elevación en plasma de las beta lipoproteínas. En este caso encontramos que la prueba de esfuerzo resultaba positiva en solo 5.2% de pacientes que presentaban niveles normales de esa lipoproteína, comparado con 21% de pacientes con hiperbetalipoproteinemia que mostraron prueba de esfuerzo anormal. Esto indica un riesgo notablemente mayor en pacientes con elevación de lipoproteínas beta para presentar una prueba de esfuerzo positiva, dato que se encuentra en completo acuerdo con la mayoría de estudios previamente publicados en los cuales se ha relacionado la presencia de cardiopatía con las anomalías en los lípidos plasmáticos.

En ninguno de los pacientes estudiados encontramos anomalía de las lipoproteínas de tipo alfa, por lo cual no nos fue posible valorar su posible efecto benéfico en cuanto a la producción de ECA.

Nos llamó desde el inicio la atención el hecho de que el 80% de los pacientes obesos estudiados presentaron sintomatología relacionada con intolerancia al ejercicio, pero solo en 2 de ellos se pudo demostrar (a través de la prueba de esfuerzo), que esa intolerancia estuviera relacionada con compromiso de la perfusión miocárdica. Ambos pacientes con prueba de esfuerzo anormal presentaron electrocardiogramas estáticos completamente normales, lo cual sugiere una pobre utili-

dad de ese método como medio para valorar el posible origen cardiovascular de los síntomas.

Por otra parte, según los datos encontrados, en 75% de casos no hay un origen coronariano en la sintomatología de esos pacientes. Eso enfatiza la necesidad de una adecuada valoración de los síntomas y de profundizar en el estudio antes de tomar una decisión terapéutica en estos diabéticos.

Un paciente asintomático presentó prueba de esfuerzo anormal; incidentalmente, era el paciente más joven del grupo. Sin embargo, en este paciente teníamos (además de los antecedentes de obesidad y Diabetes), la presencia de hipertensión arterial y en su historia clínica general se encontró el antecedente de tabaquismo en los últimos 10 años. El resto de su estudio demostró además la presencia de hiperlipoproteinemia. La conclusión al respecto se refiere a la necesidad de profundizar el estudio cardiovascular en pacientes diabéticos y obesos en quienes se encuentre la presencia de otros factores de riesgo coronario sin importar la edad de ellos ni la ausencia de sintomatología sugestiva.

A pesar de las limitaciones conocidas de la prueba de esfuerzo, podemos concluir que, dada la inocuidad del procedimiento, constituye un método diagnóstico de gran utilidad en la valoración del estado cardiovascular de los pacientes diabéticos. Si bien no puede recomendarse su uso rutinario en todos los pacientes, conociendo el alto riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos, debería acudirse a ella -

en casos en los que la presencia de otros factores de riesgo hacen del aspecto cardiovascular un problema prioritario en el manejo de los pacientes.

Encontramos un paciente con sintomatología marcadamente sugestiva de cardiopatía isquémica en quien el electrocardiograma estático demostró la presencia no solo de un bloqueo de la conducción intraventricular, sino también de un infarto miocárdico antiguo. En este paciente, el resultado de la prueba de esfuerzo fue negativo. Esta aparente discordancia ha sido reconocida en varios estudios previos y Bartell, en una extensa revisión en el año de 1979 concluye que el infarto de miocardio previo es una de las causas de resultados falsamente negativos en pacientes sometidos a la prueba de esfuerzo.

Por mucho tiempo se ha discutido si la presencia de compli - caciones nefropáticas se acompaña de un riesgo aumentado de presen - tar complicaciones cardiovasculares. También ha sido objeto de discu - sión cual de las dos complicaciones tiene tendencia a aparecer más - - tempranamente en pacientes diabéticos. En este estudio hemos encontrado que la presencia de cardiopatía (manifestada por una prueba de es - fuerzo anormal) se encuentra con una incidencia 1.5 veces mayor que - la nefropatía. Por otro lado, podemos inferir de los datos obtenidos - que la prueba de esfuerzo tiende a hacerse positiva antes de que aparezcan las primeras anomalías sugestivas de nefropatía diabética.

El hecho de encontrar entre los pacientes con nefropatía igual igual incidencia de prueba de esfuerzo normal y anormal nos sugiere -

que la presencia de nefropatía no aumenta el riesgo de presentar una prueba de esfuerzo positiva.

De los datos obtenidos en el presente estudio, puede concluirse que la presencia de retinopatía no parece aumentar el riesgo de que un paciente dado presente prueba de esfuerzo positiva. En efecto, entre los pacientes estudiados en quienes se encontró una prueba de esfuerzo positiva, encontramos que dos veces más pacientes tenían retinopatía negativa que positiva. Pero la inversa también sugiere la misma conclusión: de los pacientes con anomalías retinianas, una proporción 1.5 veces mayor cursa con una prueba de esfuerzo normal.

CONCLUSIONES

1.- La prueba de esfuerzo se encuentra anormal en un número considerable de pacientes diabéticos cuando se practica en presencia de un grado razonable de sospecha clínica.

2.- El tiempo de evolución de la Diabetes mellitus es un antecedente importante para sospechar la presencia de ECA y para indicar la realización de una prueba de esfuerzo.

3.- El nivel elevado de lipoproteínas beta es la anomalía de los lípidos sanguíneos que mejor correlaciona con la presencia de aterosclerosis coronaria.

4.- Un alto número de diabéticos obesos presenta sintomatología sugestiva de aterosclerosis coronaria. En la mayoría de ellos no se encuentra anomalía de la prueba de esfuerzo que permita relacionar la intolerancia al ejercicio con trastornos isquémicos del miocardio.

5.- La presencia de ECA en pacientes diabéticos no puede ser adecuadamente valorada basándose en datos clínicos y siempre debe recurrirse a otros métodos diagnósticos cuando se encuentren agregados otros factores de riesgo coronario.

6.- El electrocardiograma en reposo no constituye un método diagnóstico seguro para establecer la presencia de ECA.

7.- No se encontró correlación entre la presencia de otras complicaciones de la Diabetes y la normalidad o anomalía de la --

prueba de esfuerzo.

8.- No es posible recomendar el uso rutinario de la prueba de esfuerzo para establecer el estado cardiovascular de los diabéticos.

9.- En vista de lo inócuo del método, la prueba de esfuerzo debería realizarse en todos los pacientes diabéticos en quienes se encuentre un perfil de riesgo coronario desfavorable.

10.- La adecuada valoración del estado cardiovascular de los pacientes diabéticos solo puede hacerse acudiendo a todos los métodos no invasivos disponibles hasta el momento. En casos seleccionados, debe acudirse a métodos invasivos para decidir la terapéutica. - Ello se aplica principalmente a casos en los cuales podrían utilizarse métodos terapéuticos como la cirugía de revascularización miocárdica que podrían mejorar la cantidad y/o calidad de vida de los pacientes diabéticos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bartell, A.G. : Exercise stress testing. Current status. -- *Cardiology*, 1979.64: 170-189.
- 2.- Castelli, W.P. : HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. *Circulation*, 1977.55:767-772.
- 3.- Editorial : Screening for preymptomatic coronary disease.-- *Br. J. Med.* 1976. 6009:542-544.
- 4.- Editorial : Diabetes, hyperglycemia and coronary heart disease. *Lancet*, 1980.8164:345-346.
- 5.- Ellestad, M.H. : Task force I : Identification of ischemic--heart disease *Am. J. Cardiol.* 1975.36: 597-607.
- 6.- Epstein, S.E. : Limitations of electrocardiographic exercise testing *N. England J. Med.* 1979.301:264-265.
- 7.- Eshchar, Y. : Exercise test in patients with severe angina-pectoris: angiographic correlation. *Angiology*, 1980.31:32-38.
- 8.- Fredrickson, D.S. : It's time to be practical. *Circulation*, -- 1975.51:209-211.
- 9.- Gordon T. : Premature mortality from coronary heart disease . The Framingham study. *JAMA*, 1971.215:1617-1625.
- 10.- Gotto, A.M. : Relationship between plasma lipid concentrations and coronary artery disease in 496 patients. *Circulation*, 1977.56:875-883.
- 11.- Hamby, R.I. : Reappraisal of the role of the diabetic state in coronary artery disease. *Chest*, 1976.70:251-257.
- 12.- Kannel.W.B. : Diabetes and cardiovascular risk factors. -- The Framingham study. *Circulation*, 1979.59:8-13.
- 13.- Kannel W.B; : Diabetes and cardiovascular disease. The--Framingham study *JAMA*, 1979.241:2035-2038.
- 14.- Kannel, W.B. : Natural history of angina pectoris in the --- Framingham study. *Am. J. Cardiol.* 1972.29:154-163.
- 15.- Keys, A. : Coronary heart disease, serum cholesterol and

- the diet. *Acta Med. Scand.*, 1980.207:153-160.
- 16.- Kventy, J. : Diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *Acta Med. Scand.*, 1976.200:151-153.
 - 17.- Lloyd, J.K. : Hyperlipidaemia, smoking and hypertension.--
Postgraduate Med. J. 1978.54:190-195
 - 18.- Margolis, J.R. : Clinical features of unrecognized myocardial infarction, silent and symptomatic.*Am. J. Cardiol.*, 1973.--
32: 1-7.
 - 19.- Moss, A.J. : Prediction and prevention of sudden cardiac---
death. *Ann. Rev. Med.* 1980 .31:1-14.
 - 20.- Miller, G.J. : High density lipoproteins and atherosclerosis-
Ann. Rev. Med. 1980.31:97-108.
 - 21.- Sinclair, H. : Dietary fats and coronary heart disease. *Lan-
cet*, 1980.8165: 414-415.
 - 22.- Turpeinen, O. : Effect of cholesterol lowering diet on mor-
tality from coronary heart disease and other causes. *Circu-
lation*, 1979.59: 1-7.
 - 23.- Vigorita, V.J. :absence of correlation of Diabetes mellitus-
on adult onset. *Am. J. Cardiol.*, 1980.46:535-541.
 - 24.- Werko, L. : Diet, lipids and heart attacks. *Acta Med. Scand.*
1970.206:435-439.
 - 25.- Woolf, N. : The origins of atherosclerosis. *Postgraduate --
Med. J.*, 1978.54:156-161.