

IV WEEKEND DE INSUFICIENCIA CARDIACA E HIPERTENSION PULMONAR#

Insuficiencia cardíaca y diabetes Una combinación de alto riesgo

Cristian E. Botta*

Introducción

Cuando nos enfrentamos a la diabetes mellitus (DM) y a la insuficiencia cardíaca (IC), nos encontramos con dos patologías que presentan algunos problemas en común¹. Uno de ellos es la alta prevalencia que existe en la población general y, que a su vez, aumentan con la edad y con la mejora de la expectativa de vida de los pacientes, asociado además a un incremento en el costo del manejo de ambas.

La prevalencia de la IC en la población general es del 1-2% que se duplica si sumamos los pacientes que presentan disfunción ventricular asintomática². Mientras que si tomamos la población diabética, su prevalencia en la población general ronda alrededor del 4-7%. La combinación de ambas es de alrededor del 0,5%³.

Cuando discriminamos la prevalencia según la población seleccionada, vemos que, de los pacientes que presentan DBT un 12% presentan IC, siendo el doble en los pacientes mayores de 64 años, y de los pacientes que presentan IC, entre un rango del 6 al 30% presentan DM, dependiendo si el paciente tiene disfunción ventricular izquierda asintomática o sintomática. Esta prevalencia incluso llega a un 40% en los pacientes hospitalizados (Tabla 1 y Figura 1)^{3,4}.

Existe una relación entre la diabetes y el riesgo cardiovascular de desarrollar cardiopatía isquémica, siendo ésta uno de los más importantes factores de riesgo de generar a su vez IC. La mayor mortalidad tras el infarto de miocardio en la diabetes, se debe fundamentalmente a IC, quedando bien demostrado que los pacientes diabéticos tienen el doble de incidencia de infarto de miocardio que los pacientes sin DM, independientemente, tengan o no cardiopatía isquémica previa. Además también, la prevalencia de IC en los síndromes coronarios agudos en los pacientes diabéticos es mayor que en los no diabéticos. La

DM es un factor de riesgo independiente de insuficiencia cardíaca (Tabla 2 y Figuras 2 y 3)^{5,6}.

Cuando se realiza el diagnóstico de IC, obviamente se están sentando las bases para establecer un pronóstico, dado que el primero debe evaluar las condiciones de mayor

Tabla 1. Insuficiencia cardíaca y diabetes: algunos problemas

Insuficiencia cardíaca

- 15 millones de individuos de 51 países de la ESC.
- 5% de las admisiones hospitalarias.
- Costo: 38 billones de dólares por año.

Diabetes mellitus

- 171 millones de individuos en todo el mundo.
- EE.UU.: 5º causa de muerte.
- Costos directos: 132 billones de dólares.

ESC: European Society of Cardiology.

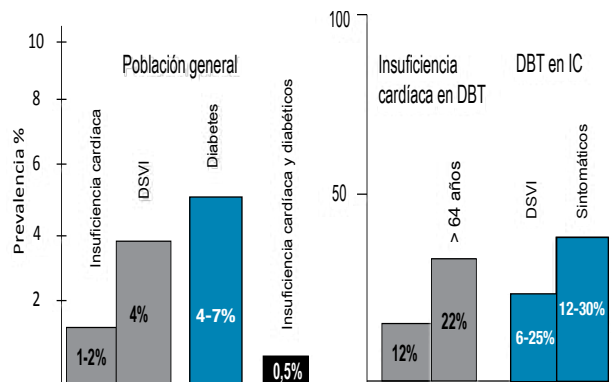


Figura 1. Insuficiencia cardíaca y diabetes: algunos problemas. DSVIA: disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática. DBT: diabetes. IC: insuficiencia cardíaca. DSVI: disfunción sistólica ventricular izquierda.

#IV Weekend de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Ciudad de Mendoza, República Argentina. 28 y 29 de Noviembre de 2008.

* Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Cardiología. Clínica de Nefrología y Enfermedades Cardiovasculares. Ciudad de Santa Fe. Santa Fe. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Cristian Edgardo Botta.
Crespo 3350 Piso 13º "B" CP: 3000 – Ciudad de Santa Fe. Santa Fe. República Argentina.
crebotta@hotmail.com

Recibido: 26/02/2009
Aceptado: 27/05/2009

Tabla 2. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular

- Es uno de los más importantes factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular.
- La complicación más importante y de mayor morbimortalidad en el diabético son las enfermedades cardiovasculares.
- La mayor mortalidad tras el infarto de miocardio, en la DM se debe fundamentalmente a insuficiencia cardíaca.

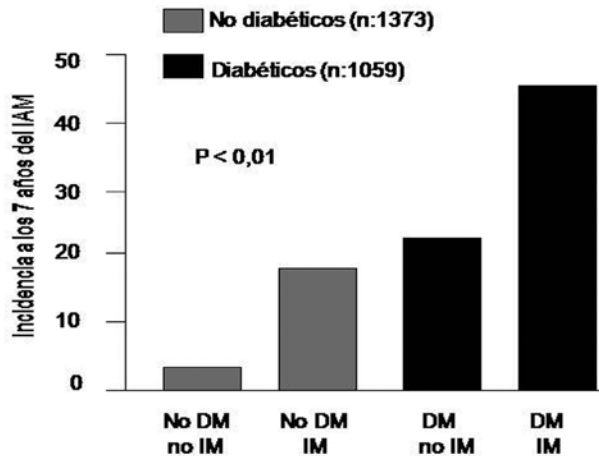


Figura 2. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. IAM: infarto agudo de miocardio. DM: diabetes mellitus.

o menor gravedad, para poder establecer una conducta de acuerdo a la evolución que se supone se producirá a través del tiempo (Figura 4)⁷.

Con frecuencia los datos clínicos obtenidos con una adecuada semiología y uso de adecuados métodos complementarios, no alcanzan a delimitar claramente el grado de perturbación funcional existente, por lo que se recurre a “indicadores” o a pruebas de capacidad o eficiencia⁸⁻¹¹.

¿Cuál es el riesgo de desarrollar IC en los diabéticos?

Hay un número de factores de riesgo independiente de desarrollar IC en los diabéticos. Los dos más comunes son la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial. Está demostrado que por cada incremento del 1% en la

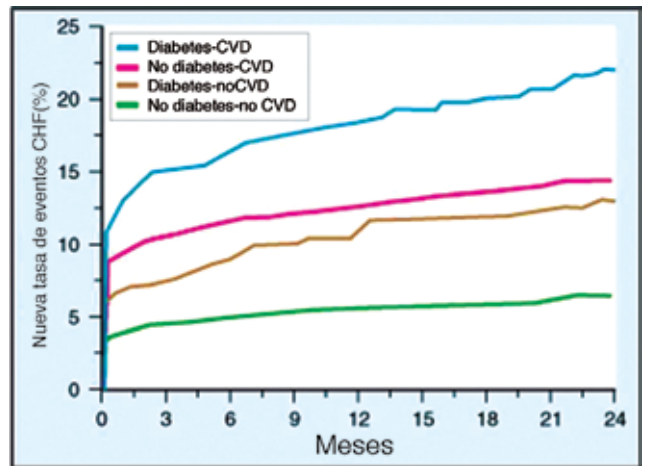


Figura 3. Prevalencia de insuficiencia cardíaca en síndrome coronario agudo. CHF: insuficiencia cardíaca crónica. CVD: enfermedad cardiovascular.

hemoglobina glicosilada, la incidencia de IC aumenta alrededor de un 8% a un 10% en los dos años siguientes, y por cada reducción del 1% de la hemoglobina glicosilada disminuye un 16% el riesgo de desarrollar IC¹².

La incidencia de IC es dos veces más común en varones diabéticos y 5 veces más común en mujeres, que en pacientes no diabéticos y sexo de la misma edad¹³.

Un 3,3% de los pacientes con DM tipo 2 desarrollan IC cada año¹³.

Otro factor de riesgo independiente de desarrollar IC es el incremento del índice de masa corporal (*body mass index*: BMI), ya que un incremento del 2,5 U del BMI eleva un 12% el incremento de desarrollar IC. Otros como la edad, la enfermedad arterial coronaria, el uso de insulina, la enfermedad renal con o sin proteinuria, la retinopatía y la duración de la DM, también, son considerados factores de riesgo independientes de desarrollar IC (Tabla 3)¹⁴⁻¹⁷.

¿Por qué los pacientes diabéticos desarrollan insuficiencia cardíaca?

Hay diversos mecanismos que explican la asociación entre ellos.

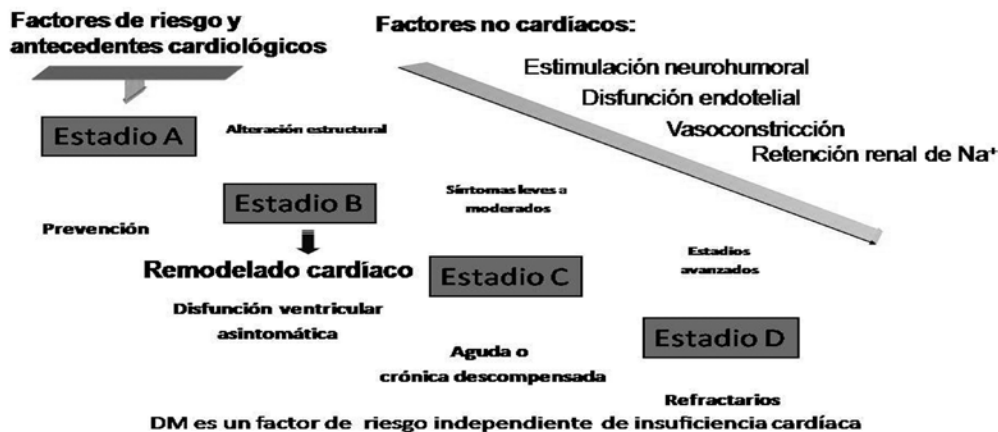


Figura 4. Estadios evolutivos de la insuficiencia cardíaca. DM: diabetes mellitus.

Primero, la diabetes tiene acciones directas sobre el músculo cardíaco produciendo disfunción miocárdica a través de alteraciones bioquímicas y funcionales por acción de la activación del sistema neurohormonal, acumulación de productos residuales de la glucosilación en el miocardio, aumento de ácidos grasos libres, aumento de los radicales libres y oxidantes; descenso de óxido nítrico, deterioro de la función endotelial e inflamación del miocardio.

Además existen alteraciones morfológicas como hipertrofia del miocito; fibrosis intersticial y la microangiopatía intramiocárdica.

No hay alteraciones bioquímicas, ni estructurales exclusivas del corazón diabético.

Factores no directos como la coexistencia de varios factores de riesgo, como en el paciente con hipertensión

arterial (incluso aquellos en la categoría de normal-alta) la DM los coloca en el más alto riesgo para desarrollar IC (Tabla 4 y Figura 5)^{16,17}.

Riesgo de desarrollar DM en la IC

La hiperinsulinemia, la tolerancia anormal de la glucemia, y la resistencia a la insulina son factores de riesgo para desarrollar IC, independientemente de la DM.

Resistencia a la insulina es la posibilidad disminuida que tiene la insulina de ejercer sus efectos biológicos sobre las células, resultando en una sobre secreción de insulina para compensar este defecto que permita el transporte de glucosa en el músculo y células grasas y suprima la producción hepática de glucógeno.

El estado de resistencia a la insulina es un elemento clave del síndrome metabólico, siendo el principal factor de riesgo para el desarrollo de DM.

La hiperinsulinemia parece ser un mecanismo compensador que responde al aumento de los niveles circulantes de glucosa. Las personas que desarrollan DM tipo 2, habitualmente, cursaron etapas de excesiva adipogénesis, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, *stress* de las células beta pancreáticas que conducen a un daño gradual y, con ello, a la reducción progresiva de la secreción de insulina, elevación de los niveles glucemia postprandial y al final hiperglucemia en ayunas. La glucemia en ayunas se mantiene normal tanto tiempo como la hipersecreción de insulina compense la resistencia insulínica. Como fenómeno tardío, la caída de la secreción de insulina conduce la hiperglucemia y, en los hechos, separa a los pacientes con síndrome metabólico de los que presentan DM oculta o evidente.

La disfunción endotelial se observa mucho antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad vascular, y se considera que la misma es la causa principal de las complicaciones vasculares asociadas con la enfermedad. El endotelio vascular disminuye su capacidad de generar vasodilatadores, aumentando la liberación de vasoconstrictores y procoagulantes, alteraciones que pueden

Tabla 3. Diabetes y riesgo de insuficiencia cardíaca

Incidencia

- IC es 2 veces más común en varones diabéticos y 5 veces en mujeres, que en pacientes no diabéticos de la misma edad.
- Un 3,3% de pacientes con DM2 desarrollan IC cada año.
- La prevalencia de IC aumenta con los niveles de HbA1c.
- Un aumento del 1% de HbA1c se asocia con un 8% de incremento del riesgo de IC en los dos años siguientes.

IC: insuficiencia cardíaca. DM2: diabetes mellitus tipo 2.
HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Tabla 4. Riesgos de desarrollar insuficiencia cardíaca en diabéticos

- Niveles HbA1c: por cada reducción del 1% en la HbA1c disminuye un 16% el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca.
- Índice de masa corporal (IMC): un incremento de 2,5 unidades del IMC existe un 12% de incremento de desarrollar insuficiencia cardíaca.
- Edad.
- Enfermedad arterial coronaria.
- Uso de insulina.
- Enfermedad renal.
- Retinopatía.
- Hipertensión.

HbA1c: hemoglobina glicosilada. Índice de masa corporal: Body Mass Index (BMI).

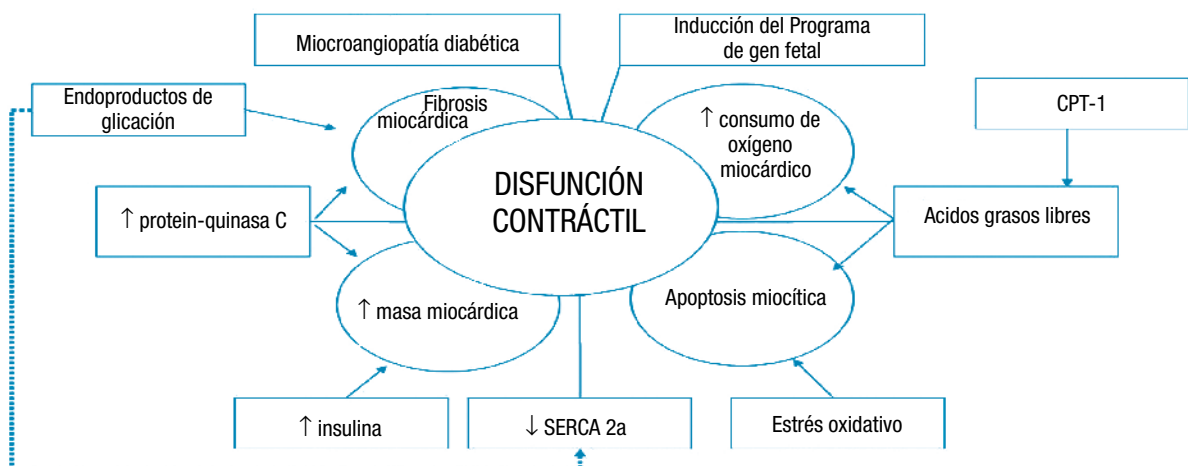


Figura 5. Mecanismos de disfunción miocárdica en diabéticos. CPT-1: Carnitina palmitoiltransferasa-1. SERCA 2a: Retículo sarcoplásmico-endoplásmicoCa²⁺-ATPasa2a.

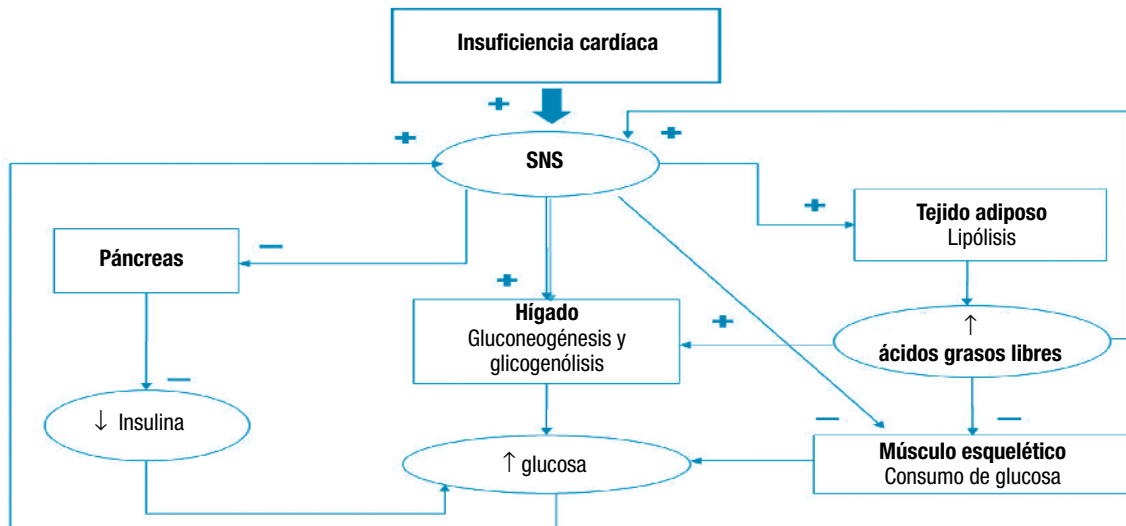


Figura 6. Insuficiencia cardíaca: desarrollo de insulino resistencia. SNS: sistema nervioso simpático

explicar la HTA y la aterotrombosis en esos pacientes (Figuras 6 y 7)^{18,19}.

En el estudio RESOLV que incluyó 633 pacientes en clase funcional (CF) II-IV (según la NYHA: *New York Heart Association*), el 27% documentaron ser diabéticos. De los no diabéticos, el 11% cumplía con criterios de DM y no habían sido reconocidos, 12% tenía anomalías de la glucemia, y un 34% niveles elevados de insulina plasmática e insulina resistencia.

La presencia de anomalías pre-diabéticas en insuficiencia cardíaca está asociada a baja capacidad funcional y síntomas más severos.

Un consumo de oxígeno disminuido es un predictor independiente de insulino resistencia en pacientes no diabéticos y con insuficiencia cardíaca, y la insulino resistencia es un predictor independiente de pronóstico.

Niveles de glucemia anormal en la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca, mayores a 10 mmol/L es un predictor de mortalidad.

La CF III de la NYHA es el mejor predictor independiente de desarrollar DM en a IC¹⁹.

Tratamiento

Comprende por un lado la prevención del desarrollo de diabetes en los pacientes con IC y la reducción del riesgo a través del *screening* precoz de desarrollar IC en los pacientes con DM (Figura 8).

La prevención a la progresión de diabetes en pacientes con IC se logra a través de cambios del estilo de vida, siendo la reducción de peso y el incremento del ejercicio lo que más beneficia²⁰.

La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), demostrada tanto en el SOLVD tratamiento (enalapril) como en el estudio CHARM (candesartan), reduce la incidencia de diabetes, y el uso de carvedilol demostrada en el estudio COMET (carvedilol vs metoprolol), se asoció a una reducción de la incidencia de diabetes.

En la diabetes, la reducción del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca se logra a través del control glucémico, debido a los ya demostrados efectos deletéreos de la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, como ser el aumento de ácidos grasos libres y el aumento de su utilización, la

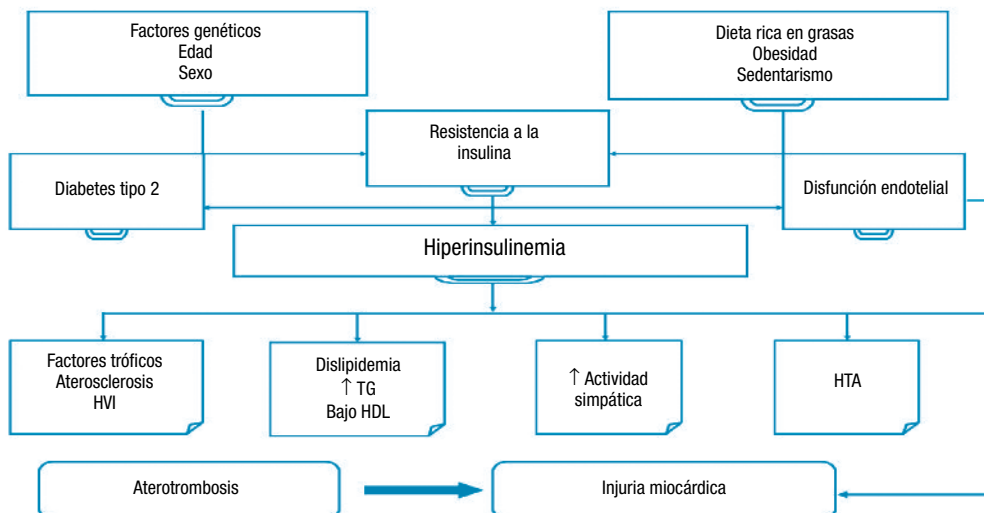


Figura 7. Resistencia a la insulina. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. TG: triglicéridos. HTA: hipertensión arterial. HDL: Lipo-proteína de alta densidad.

disminución de actividad de piruvato deshidrogenasa, el aumento de niveles de calcio miocárdico, la isquemia, la cardiotoxicidad y las arritmias.

También, favorece la disminución del riesgo de desarrollar IC el control de la hipertensión arterial a través del ramipril (estudio Micro-HOPE), losartan (estudio Renaal/Life) e irbesartan.

El diagnóstico precoz de insuficiencia cardíaca en diabéticos a través de la búsqueda de signos y síntomas de IC en diabéticos con factores de riesgo o un simple *test* de tolerancia al ejercicio en la consulta, puede ser relevante (Figura 9).

Pre-screening: el grado de microalbuminuria está relacionado con el grado de disfunción diastólica en el ecocardiograma y con el riesgo de IC. (Determinación anual de la microalbuminuria) (estudio Strong Heart; estudio HOPE).

Screening: ecocardiograma-Doppler bidimensional, necesario para visualizar los cambios estructurales y funcionales del ventrículo izquierdo del diabético.

Tratamiento de la diabetes en pacientes con insuficiencia cardíaca

Comprende el tratamiento no farmacológico a través de las mediciones del control glucémico, aumento de la actividad física y disminución del peso.

Con respecto a la terapia farmacológica, la terapia anti-diabética oral debería ser individualizada²¹:

Indicación clase I, nivel de evidencia B

Sulfonilureas. Comúnmente usadas en pacientes con IC. Estimulan la producción endógena de insulina.

Su uso no se asoció con desarrollo de insuficiencia cardíaca ni con aumento de la mortalidad.

Metformina. ¿Contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca? Esta pregunta surgió luego de que la phenformina produjera acidosis láctica. La diferencia de la metformina con esta última es que no requiere metabolización hepática y es secretada sin cambios por el riñón. En estudios canadienses y americanos la hospitalización por acidosis láctica fue de un 2,3% en los tratados con metformina y 2,6% en los no tratados con metformina, y

la readmisión por todas las causas y hospitalización por IC fueron menores en los pacientes tratados con metformina que aquellos tratados con drogas que sensibilizan la insulina.

Considerada de primera línea en pacientes con sobrepeso.

Indicación clase IIa, nivel de evidencia B

Insulina. Su uso es un predictor independiente de IC y muerte.

Su iniciación temprana debería realizarse si no se consiguen niveles adecuados de glucemia.

Indicación clase IIb, nivel de evidencia C

Glitazonas (TZDs) en insuficiencia cardíaca. Estas mejoran la sensibilidad a la insulina, disminuyen la producción de endotelina I, produciendo vasodilatación y reducción de síntesis de TNF-alfa.

Estos efectos son independientes del nivel de glucemia.

La pioglitazona mejora el remodelamiento ventricular izquierdo post-infarto de miocardio y estos efectos pueden ser debido a efectos anti-oxidantes, anti-inflamatorios o propiedades de bloqueantes cálcicos.

No existen trabajos que indiquen modificación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ni del volumen

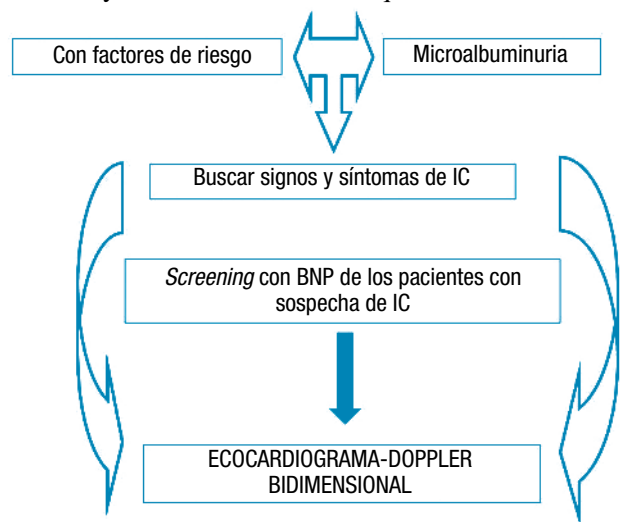


Figura 9. Diagnóstico precoz de insuficiencia cardíaca en diabetes. IC: insuficiencia cardíaca. BNP: péptido natriurético cerebral.

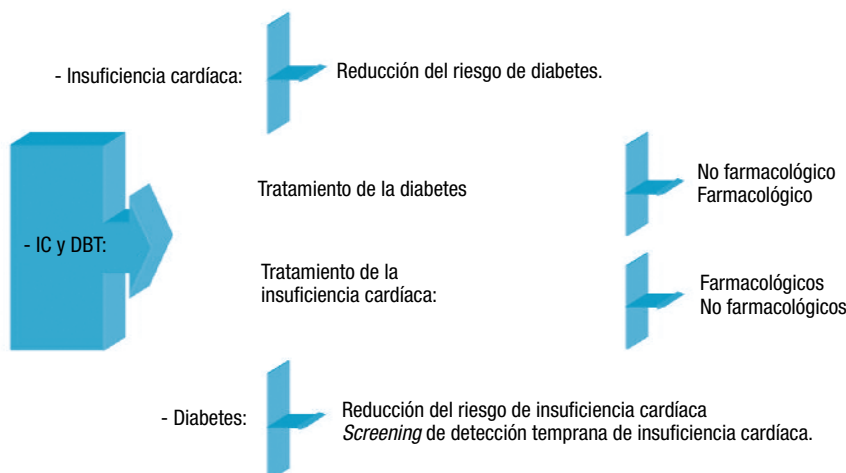


Figura 8. Tratamiento: objetivos. IC: insuficiencia cardíaca. DBT: diabetes.

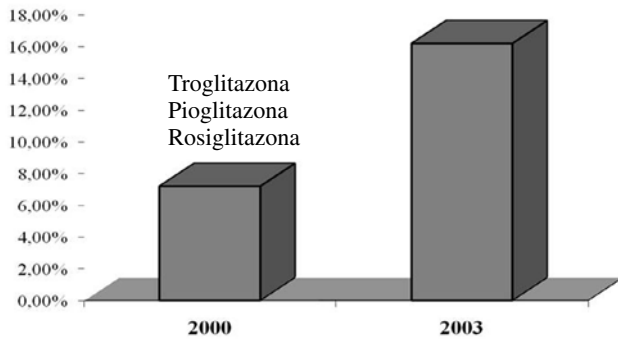


Figura 10. Glitazonas en insuficiencia cardíaca.

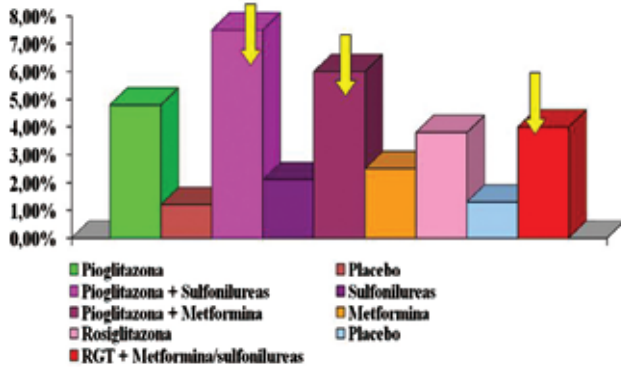


Figura 11. Edema con glitazonas. RGT: rosiglitazona

de fin de diástole del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con TZDs e insuficiencia cardíaca.

Las más conocidas son la *troglitazona*, *pioglitazona*, *rosiglitazona*.

La primera fue retirada por toxicidad hepática. Las otras dos están indicadas como monoterapia o en combinación con sulfonilureas, metformina o insulina (Figura 10)²².

La incidencia de edema es mayor con TZDs con respecto a placebo o usadas en combinación con otros hipoglucemiantes orales y/o con insulina (Figura 11).

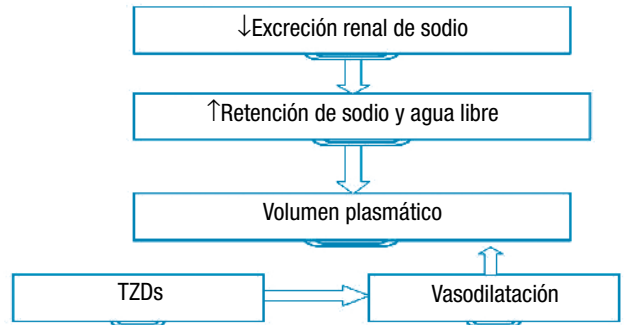
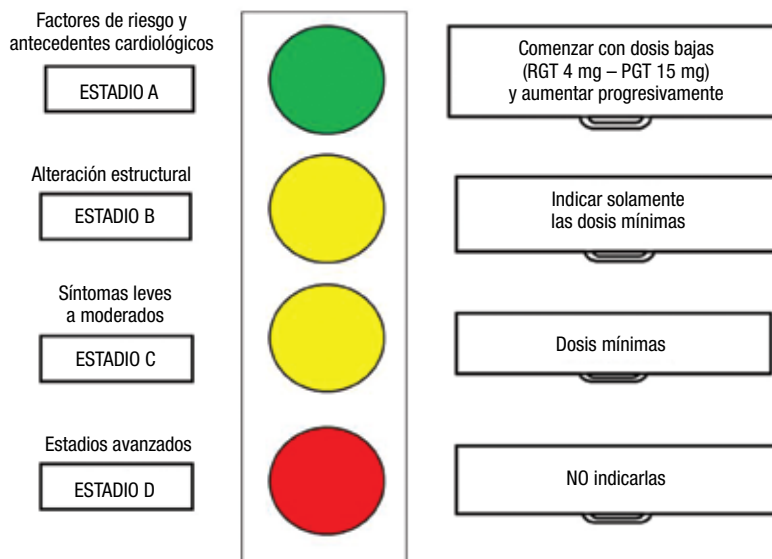


Figura 12. Mecanismo del edema con glitazonas. TZDs: Glitazonas.

El mecanismo de la producción de edema con las glitazonas se debe a una menor excreción de sodio con aumento de su retención junto a agua libre, llevando a un aumento del volumen plasmático conjugado a un aumento de la vasodilatación periférica. Este efecto indeseable hace que las glitazonas empeoren a los pacientes en estadio avanzado de IC y sean una contraindicación para este tipo de pacientes. En los pacientes con síntomas leves deberíamos usar sólo dosis mínimas, mientras que en los pacientes que presentan estadio A, pueden ser usadas comenzando con dosis leves, llevando un aumento gradual y controlado de la dosis (Figuras 12 y 13).

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la diabetes

La utilización de los fármacos que interfieren el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático (SNS) está demostrado que interrumpe y revierte el remodelamiento cardíaco, mejora la función ventricular y reduce la morbi-mortalidad; si bien, han sido estudiados en poblaciones generales con IC, en análisis retrospectivos se observó que confieren un beneficio al menos comparable (Tabla 5)²³.



Indicación clase IIb, nivel de evidencia B

Figura 13. Glitazonas en insuficiencia cardíaca. RGT: Rosiglitazona.

Tabla 5. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la diabetes

- Diuréticos
- Digoxina, nitratos e hidralazina
- La utilización de los fármacos que interfieren el SRAA y SNS (IECA/ ARA II, betabloqueantes, antialdosterona) está demostrado que interrumpe y revierte el remodelamiento cardíaco, mejora la función ventricular y reduce la morbimortalidad.
- Resincronización cardíaca
- Cardiodesfibrilador implantable
- Trasplante cardíaco

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. SNS: sistema nervioso simpático. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina tipo II.

Conclusiones

- La insuficiencia cardíaca y la diabetes tienen procesos fisiopatológicos que todavía no han sido dilucidados.
- La resistencia a la insulina juega un papel importante en el desarrollo y/o progresión de la enfermedad cardiovascular.
- La severidad de la IC está asociada con la resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos.
- Existe una elevada prevalencia de diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardíaca (25%), aunque puede ser más significativa.
- Agentes con documentado efecto sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca sin diabetes, como ser inhibidores de la enzima de conversión, antagonistas de la angiotensina II, beta bloqueantes y espirolactona deben ser prescritos en los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca, debido a que confieren un beneficio al menos comparable.

Referencias bibliográficas

1. Mac Donald MR, Patrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, Aguilar D, Krum H, McMurray JJV. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1224-1240.
2. Sharpe N, Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet* 1998;352(suppl I):3.
3. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, Van Belle E, Millaire A, de Groote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovascular Diabetology* 2003, 2:1-16.
4. Cleland JGF, Clark A. Has the survival of the heart failure population changed? Lessons from trials. *Am J Cardiol* 1999; 83: 112D-119D.
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyrola K, Laasko M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type II diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
6. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D et al, for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102:1014-1019.
7. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM,

- Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society of Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104(24):2996-3007
8. Ho K, Pinsky J, Kannel W, et al. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(suppl a):6A.
 9. Massie B, Shah N. The heart failure epidemic magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:221.
 10. Cleland J, Swedberg K, Poole-Wilson P. Successes and failures of current treatment of heart failure. *Lancet* 1998;352(suppl):19.
 11. Tacchi HH. Disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática. *Rev Insuf Cardíaca* 2007;2;1:32-36.
 12. Steimle AE, Stevenson LW, Fonarow GC, et al. Prediction of improvement in recent onset cardiomyopathy alters referral for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:553.
 13. Mac Donald MR. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure. *Eur Heart J* 2008;29;11:1377-1385.
 14. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR, on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
 15. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241(19):2035-8.
 16. Suskin N, McKelvie RS, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21(16):1368-75.
 17. Nichols GA, Hillier TA, et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24(9): 1614-9.
 18. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonicio S, Varricchio M, Rengo F. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab* 1997;23:213-218.
 19. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Leor J, Freimark D, Boyko V, Mandelzweig L, Adler Y, Sherer Y, Behar S. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med* 2003;114:271-275.
 20. Bhattacharyya OK, Shah BR, Booth GL. Management of cardiovascular disease in patients with diabetes: the 2008 Canadian Diabetes Association guidelines. *CMA* 2008;179;9:920-6.
 21. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007;298:2634-43.
 22. Masoudi FA, Wang Y, et al. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *Jama* 2003;290(1):81-5.
 23. Bell DSH. Heart failure: a serious and common comorbidity of diabetes. *Clinical Diabetes* 2004;22:61-65.

Palabras clave: Diabetes - Insuficiencia cardíaca - Disfunción ventricular izquierda - Índice de masa corporal - Resistencia a la insulina