

## Diabete ed insufficienza cardiaca

**Edoardo Gronda**

*U.O. di Cardiologia Clinica e di Terapia dell'Insufficienza Cardiaca  
Dipartimento Cardiologico e Cardiochirurgico  
Istituto Clinico HUMANITAS - Rozzano (MI)*

### Riassunto

Insufficienza cardiocircolatoria (IC) e diabete (D), sono due delle più devastanti pandemie del mondo occidentale, la cui incidenza e prevalenza sono tuttora in crescita.

Pur in assenza di accurati studi epidemiologici, sembra che le due malattie siano fortemente correlate. Secondo un'attendibile stima, l'incidenza del D in pazienti con IC è intorno al 40% nella popolazione generale.

Manca una completa conoscenza della patogenesi e della progressione dell'IC nel D a causa della multifattorialità dei meccanismi dismetabolici causali. Fra questi, tre sono i fattori cardiaci maggiori: cardiomiopatia metabolica, ipertensione arteriosa e ischemia miocardica, e due i maggiori fattori renali: ridotta escrezione sodica e danno glomerulare, che progrediscono verso l'insufficienza renale. Tutti questi fattori concorrono in una complessa integrazione fra il danno cellulare e il danno d'organo che sono alla base dell'IC.

Nonostante una terapia medica ottimale, la sindrome condiziona una prognosi peggiore dell'IC nei diabetici vs. i non diabetici, a causa probabilmente del danno d'organo indotto dall'iperglicemia.

Una speciale attenzione deve essere riservata a un precoce danno glomerulare, annunciato dalla comparsa di microalbuminuria, come segno di una microangiopatia presente non solo a livello renale e che diventa presto evidenziabile nelle urine. La microalbuminuria è un potente predittore indipendente a eventi cardiovascolari avversi e principalmente di IC. Generalmente nei diabetici di tipo II è preceduta da ipertensione arteriosa e quindi una terapia anti-ipertensiva mirata è fortemente indicata per prevenire il danno renale. Se compare microalbuminuria, l'angiotensina II è il maggior fattore di danno d'organo: ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II sono i farmaci di scelta, entrambi in grado di prevenire il peggioramento del rene e l'insorgenza di D e di IC. Entrambi sono in grado di contrastare i fattori di rischio cardiovascolare, diabete in primis, che danneggiano vasi arteriosi, rene e miocardio.

### Summary

Heart failure and diabetes are two of the most vexing pandemic in the western communities, incidence and prevalence of both are still growing.

Despite the lack of accurate epidemiologic studies it seems that both diseases are strongly related. A credible estimate of diabetes incidence among heart failure patients accounts for 40% in the general population.

Full understanding of pathogenesis and progression of heart failure in diabetics is lacking, mainly as a consequence of the multi-factorial underlying mechanisms related to the altered metabolism.

Among these 3 are major cardiac factors: metabolic cardiomyopathy, arterial blood hypertension, myocardial ischemia, and 2 are major renal factors: impaired sodium excretion, and glomerular damage leading to progressive renal failure. All these factors account for the complex interaction that occurs among cellular damage and end organ dysfunction provoking early appearance of heart failure signs and symptoms. Despite optimal medical therapy implementation the syndrome entails worse prognosis among diabetic patients in comparison to non diabetics. This is probably the consequence of the high burden of dysfunction that hyperglycemia runs in target organs.

Special attention deserves the glomerulus as its early damage, heralded by microalbuminuria appearance, is a clear sign of microangiopathy which is present not only in the kidney district, but that it becomes readily detectable in the urine. Microalbuminuria is a powerful independent predictor of adverse cardiovascular events, mostly heart failure. Usually in type II diabetic patients is preceded by high arterial blood pressure, therefore tailored anti hypertension therapy is strongly advised to prevent renal damage. If microalbuminuria appears angiotensin II is the major player of organ dysfunction: ACE inhibitors as well as angiotensin II receptor blockers are the drugs of choice. Both are able to prevent further kidney impairment, the new onset of diabetes and of heart failure. They are able to counteract a number of cardiovascular risk factors, diabetes at first, that currently injure artery vessels, kidney and myocardium.

**Parole chiave:** Insufficienza cardiocircolatoria, Diabete mellito

**Key words:** Heart failure, Diabetes mellitus

### Introduzione

Diabete ed insufficienza cardiaca rappresentano le due maggiori pandemie del mondo occidentale. È interessante osservare che nella popolazione generale la stretta relazione tra alterato metabolismo glucidico e scompenso cardiaco dipende dall'entità dell'intolleranza glucidica presente e, quindi, in sostanza dall'insulino-resistenza<sup>1</sup>.

L'effettiva incidenza dell'insufficienza cardiaca tra i diabetici, tuttavia, non è nota. Questo dato rimane di difficile stima nella popolazione generale poiché i dati disponibili spesso fanno riferimento alle popolazioni selezionate nei grandi trials. In questi studi l'ingresso dei malati è stato condizionato dall'età, dalla presenza di disfunzione renale, dall'entità e dal tipo della compromissione ventricolare, penalizzando tra l'altro, la rappresentatività nei confronti del sesso femminile.

Gli studi osservazionali sin qui condotti sono di portata limitata e per lo più circoscritti alla popolazione ospedalizzata che rappresenta un campione di particolare gravità. Non bisogna inoltre trascurare che lo scompenso cardiaco costituisce già di per sé un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo del diabete clinico<sup>2</sup>, mentre la presenza di squilibrio glicemico è, a sua volta, un fattore indipendente di evoluzione dell'insufficienza cardiaca<sup>1,3</sup>.

Il quadro è complicato dalla crescente incidenza di obesità e sindrome metabolica che, nel mondo occidentale, coinvolgono strati di popolazione sempre più giovane<sup>4</sup>: entrambi sono riconosciuti come cause predisponenti al diabete ed allo scompenso cardiaco.

Volendo stimare l'incidenza di diabete nella popolazione con insufficienza cardiaca, tuttavia, una valutazione che si attesta tra il 30 ed il 40% dei pazienti affetti da scompenso manifesto appare vicina alla realtà<sup>5,6</sup>.

Il dato è di particolare gravità se si considera che dopo l'ospedalizzazione per scompenso la mortalità ad un anno è molte volte maggiore che nei pazienti non diabetici<sup>7</sup> ed a ciò va aggiunto che, nonostante sia nota da decenni la frequenza dell'infesta associazione tra diabete e scompenso, le conoscenze fisiopatologiche e terapeutiche in merito rimangono limitate.

Questa limitazione dipende principalmente dalla multi-fattorialità della sindrome da scompenso nel diabetico che deriva essenzialmente dai quattro ele-

menti coinvolti nella patogenesi: la cardiomiopatia diabetica, la malattia coronarica, l'ipertensione arteriosa e il danno nefrovascolare.

### La triade cardio - lesiva

La coesistenza di cardiomiopatia diabetica, d'ischemia miocardica e d'ipertensione arteriosa sembra contribuire all'evoluzione dell'insufficienza cardiaca in modo indipendente ed in modo correlato alle tre cause. Gli effetti indotti a livello biochimico, anatomico e funzionale possono predominare singolarmente, ma consensualmente portano alla disfunzione della pompa cardiaca ed alla sua progressione nel tempo. Questo è collegato all'aumento dell'incidenza di scompenso tra i pazienti diabetici in rapporto alla maggiore presenza di altre comorbidità<sup>8</sup>.

### La cardiomiopatia diabetica

È noto che l'iperglicemia di per sé, determina una serie di modificazioni strutturali del cuore, principalmente legate alla maggior quota di fibrosi miocardica che è precocemente presente nei soggetti diabetici.

La conseguenza di questa alterazione è la comparsa di disfunzione diastolica che appare come prima caratteristica funzionale della miocardiopatia del diabetico.

In seguito le stesse alterazioni biochimiche e strutturali indotte dall'iperglicemia nel muscolo cardiaco alterano le proprietà elettriche e contrattili dei miociti portando all'insorgenza di disturbi di conduzione e ad aritmie ipercinetiche che possono spiegare la maggiore frequenza di morte improvvisa<sup>9</sup>, nonché alla disfunzione sistolica con caduta della frazione d'eiezione. L'estensione della fibrosi miocardica che può coinvolgere i muscoli papillari determinando severa insufficienza mitralica e sfericizzazione della cavità ventricolare, si correla con la prognosi più severa dello scompenso tra i diabetici<sup>10</sup>.

La fibrosi inoltre appare associata ad una più rapida insorgenza dei sintomi da insufficienza cardiaca specificamente per la dispnea, comportando un più rapido deterioramento della qualità di vita.

Le ragioni della cardiomiopatia vanno probabil-

mente ricercate nell'accumulo nel miocardio di prodotti terminali della glicosilazione<sup>11</sup>, ma nei diabetici di tipo II anche nell'aumento marcato dell'ipertrofia. Nello studio Framingham le donne diabetiche presentavano una massa miocardica del 10% maggiore rispetto ai soggetti normali di pari età, inoltre è presente in più del 10% dei diabetici normotesi<sup>12</sup>. Al contrario della fibrosi, l'ipertrofia miocitica non sembra correlarsi all'iperglicemia, ma al quadro di resistenza insulinica ed alla iperinsulinemia conseguente<sup>13</sup>. L'insulina ha infatti un'azione anabolica spiccata che porta alla risposta d'ipertrofia della miocellula e questo spiega la frequente propensione al diabete ed alla insufficienza cardiaca dei soggetti obesi insulino-resistenti. Questa propensione si ritrova nei soggetti con elevato indice di massa corporea che associano all'alterazione metabolica ed al quadro ipertensivo, un grado più marcato di produzione di mediatori dell'infiammazione<sup>14</sup> principalmente generato dal tessuto adiposo. Molecole quali il TNF alfa, l'IL6, il fibrinogeno la proteina C reattiva, sono a loro volta coinvolte nella genesi del danno microvascolare multiorgano di cui la microalbuminuria è l'indicatore più diretto e facilmente riconoscibile<sup>15</sup>.

La microalbuminuria quindi, può costituire la spia per la determinazione del danno vascolare endoteliale a livello renale, e più in generale di malattia vascolare presente anche a livello cardiaco e, quindi nel muscolo cardiaco stesso. Ciò si esprime anche con la maggior perdita di miociti sofferta dal cuore diabetico sia per apoptosi che per necrosi di diversa origine, sempre associata a maggiore fibrosi rispetto al cuore di un soggetto non diabetico<sup>16</sup>. Tutto questo determina un *milieu* nel tessuto miocardico assai più fragile e vulnerabile a noxae patogene quali l'ischemia, il sovraccarico di pressione e di volume e gli stessi mediatori della flogosi.

La diagnosi precoce della cardiomiopatia diabetica è possibile, oggi, con l'uso dell'ecocardiogramma associato a Doppler pulsato. Poiché la cardiomiopatia è una condizione inizialmente asintomatica, ma con evoluzione clinicamente invalidante oltre che sfavorevole, essa andrebbe indagata precocemente. L'esame ecocardiografico dovrebbe essere eseguito ogni anno anche nei soggetti asintomatici, soprattutto se vi è evidenza di un controllo glicemico inadeguato come suggerito dai valori di Hb glicata.

## La malattia coronarica

Tutti gli studi autoptici condotti per confronto in soggetti non diabetici e diabetici, hanno dimostrato una maggiore incidenza della malattia coronarica associata a caratteri di gravità e di estensione delle lesioni assai maggiori tra i soggetti diabetici di pari sesso ed età<sup>17</sup>.

Nei soggetti diabetici gli stessi studi hanno evidenziato: maggiore estensione dei circoli collaterali coronarici, esiti cicatriziali più numerosi, maggiore frequenza di infarto miocardio in sede anteriore. La gravità e l'estensione delle lesioni coronariche non si correlano, invece, alla severità del diabete. La malattia coronarica del diabetico presenta elementi intrinseci di gravità maggiore: infatti l'ostruzione di un vaso esita in un infarto di maggiore ampiezza ed a parità o per minore estensione della lesione necrotica, la disfunzione cardiaca residua è più grave<sup>18</sup>. Questi aspetti danno ragione della maggiore mortalità dell'infarto miocardio e dell'aumentata incidenza di scompenso cardiaco clinicamente manifesto tra i soggetti diabetici<sup>17, 18</sup>.

## Lipertensione arteriosa

La prevalenza dell'ipertensione tra i soggetti diabetici è approssimativamente di due volte maggiore rispetto alla popolazione non diabetica<sup>19</sup>. Essa è prevalente nel sesso maschile prima della quinta decade mentre, successivamente, prevale in quello femminile<sup>19</sup>.

L'ipertensione arteriosa può danneggiare ulteriormente il muscolo cardiaco alterando le proteine contrattili, inducendo la propria genesi di fibrosi e d'ipertrofia miocardica che sono componenti alla base della manifestazione clinica e strumentale dell'insufficienza cardiaca.

L'ipertensione riscontrabile nel paziente diabetico ha caratteristiche analoghe a quelle dell'anziano; si presenta, infatti, con una marcata elevazione delle resistenze vascolari, anche quando compare in giovane età. Probabilmente l'evoluzione di una aterosclerosi prematura nel diabetico iperteso contribuisce a premature variazioni senili<sup>20</sup> a livello vascolare che si traducono nella prevalenza d'ipertensione di tipo sistolico. È importante osservare che in presenza d'ipertensione tutte le complicanze sofferte nel diabete aumentano di incidenza e gravità.

Nei soggetti portatori di diabete di tipo I, l'ipertensione tende ad apparire dopo l'insorgenza del danno renale nefrovascolare esplicitandone l'esistenza. Nei soggetti affetti da diabete di tipo II, invece, essa anticipa l'esordio della nefropatia proteinurica, ed è strettamente correlata all'insorgenza dell'albuminuria. Proprio l'albuminuria espressione della microangiopatia mesangiale è il primo passo verso la nefropatia proteinurica che diviene uno dei meccanismi patogenetici più rilevanti della malattia diabetica<sup>21, 22</sup>. L'ipertensione arteriosa con l'instaurarsi ed il progredire del danno renale appare come fattore d'ingravesenza del danno stesso sino all'uremia (Fig. 1).

Questo aspetto è generalmente poco considerato nella pratica clinica e porta ad una sottostima dei rischi connessi all'inadeguato trattamento dell'ipertensione nel malato diabetico. Di fatto la presenza di una finestra temporale tra esordio del qua-

dro ipertensivo ed esordio della nefropatia offre l'opportunità di un intervento clinico e terapeutico che può conseguire il successo sia sul fronte cardiovascolare che su quello nefrologico. Inoltre il riscontro di albuminuria\* in un soggetto diabetico ed iperteso deve spingere ad una terapia particolarmente attenta alla verifica dell'efficacia sull'ipertensione e sulla funzione renale. Questa deve essere attentamente monitorata in quanto la progressione verso la proteinuria franca è l'indicatore certo della prossima necessità di terapia renale dialitica. D'altronde l'albuminuria è un indicatore assai precoce e sensibile di eventi cardiovascolari avversi sia nella popolazione diabetica che in quella non diabetica, e tra questi proprio lo scompenso è l'evento più frequentemente prospettato<sup>23</sup>.

\*usualmente calcolata con rapporto albumina /creatinina tra 30 e 50 mg/gr di creatinina.

## Aspetti fisiopatologici

Nel diabetico l'ipertensione si associa ad un incremento del sodio intra ed extravascolare che risulta aumentato già di circa il 10% anche nei soggetti diabetici normotesi. Ciò avviene poiché nei soggetti diabetici vi è una limitata capacità di eliminazione del sodio in eccesso<sup>24</sup>, infatti essi non aumentano adeguatamente la sodiuria con l'immersione nell'acqua<sup>25</sup>. Questo meccanismo di aumentata ritenzione non è stato chiaramente spiegato; si è postulata un'inadeguata produzione o sensibilità nei confronti di sostanze diuretiche come il fattore natriuretico, la dopamina, le prostaglandine ecc. Si tratta probabilmente di un meccanismo multifattoriale a cui per altro non sono estranee, né marginali: l'insulino resistenza e l'iperglicemia<sup>26</sup>.

Questo aspetto ha ovvie e rilevanti conseguenze sulla morbilità e mortalità dello scompenso cardiaco.

## Il danno nefrovascolare

La presenza di alterazioni della permeabilità capillare renale che conducono alla perdita di albumina nelle urine è una componente assai frequente e precoce della malattia vascolare diabetica. Essa costituisce un importante indicatore visibile del danno biologico indotto sul microcircolo dai mediatori della flogosi rilasciati dai tessuti metabolicamente e strutturalmente alterati dall'effetto tossico dell'iperglicemia e dell'eccesso d'insulina per l'insulinoresistenza.

La nefropatia diabetica si manifesta con il protrarsi della microalbuminuria e porta alla proteinuria franca che costituisce una delle complicanze più temibili nel soggetto diabetico ed è un fattore prognostico altamente sfavorevole sia singolarmente che in associazione alle altre patologie<sup>27</sup>. Essa si sviluppa approssimativamente nel 30-40% dei

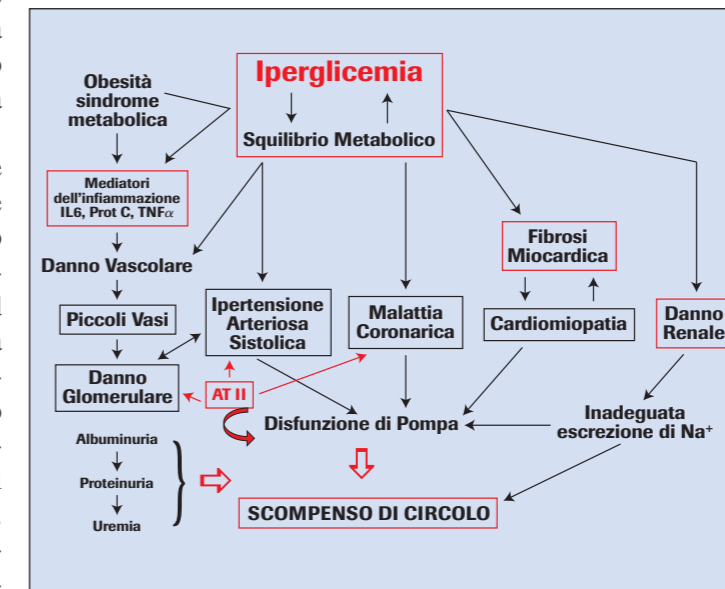


Fig. 1

soggetti diabetici e negli USA è la prima causa di dialisi<sup>19</sup>.

Come già detto con la comparsa della nefropatia l'ipertensione si aggrava considerevolmente e, a sua volta, aggrava la nefropatia<sup>28</sup> (Fig. 2).

È interessante notare che a pari grado d'ipertensione l'albuminuria appare assai più precocemente nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici confermando il ruolo essenziale dell'alterato metabolismo nella genesi della nefropatia<sup>28</sup>.

Gli studi più recenti hanno confermato il ruolo cardinale dell'angiotensina II nel generare, mantenere ed aggravare, nel soggetto diabetico, la patologia renale oltre a quella cardiaca. Il tempestivo blocco dell'angiotensina II è in grado di fermare l'evoluzione della nefropatia verso la proteinuria franca e con essa la necessità di terapia dialitica. Ciò che è apparso di grande interesse, in questi studi, è che tra gli eventi avversi efficacemente contrastati, proprio lo scompenso cardiaco è risultato ridotto in modo indipendente dalla riduzione dei valori di pressione arteriosa<sup>29, 30</sup>.

Questo aspetto merita una speciale considerazione se si osservano i dati dello studio HOPE<sup>31</sup>. In questo studio il Ramipril è stato somministrato ad una popolazione a rischio cardiovascolare relativamente elevato in cui circa il 40% dei malati arruolati era diabetico, ma nessuno era portatore d'insufficienza cardiaca. I risultati dello studio hanno dimostrato che la microalbuminuria si è ridotta tra i diabetici e, del pari, si è ridotta l'incidenza di nuovi casi di diabete e di scompenso cardiaco<sup>32</sup>, mentre i valori medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica si sono modificati in modo non significativo. L'inibizione dell'angiotensina II sembra dunque indurre i propri benefici su cuore, rene e metabolismo in modo non strettamente dipendente dall'effetto ipotensivo. Questo risultato si è confermato con i dati prove-

nienti da un altro studio condotto su larga scala in una popolazione selezionata solo sulla base della presenza di cardiopatia ischemica: lo studio EURO-PA. In questo studio il Perindopril ha dimostrato uguale efficacia nella riduzione di nuovi casi di diabete e di scompenso rispetto alla popolazione di controllo<sup>33</sup>.

## Conclusioni

Nel soggetto diabetico l'insufficienza cardiaca si presenta come una condizione conseguente alla multifattorialità del danno metabolico di cui è portatore.

La disfunzione cardiaca è caratterizzata da una maggiore vulnerabilità del tessuto miocardico funzionalmente e strutturalmente compromesso dall'alterato metabolismo il che configura il quadro della miocardiopatia. Nei confronti di questa condizione patologica sottostante altre patologie non specifiche come l'ipertensione arteriosa e l'ischemia miocardica, presentano caratteri di maggiore aggressività giustificando la prognosi peggiore dei soggetti diabetici.

In questo contesto s'instaurano le conseguenze della malattia renale nel diabetico, caratterizzata dalla minore efficienza escrettrice del sodio e dalla progressiva riduzione della capacità di filtrazione del rene stesso che rendono precario l'equilibrio emodinamico in corso di disfunzione cardiaca e ne limitano l'efficacia del trattamento.

L'insieme spiega come la malattia diabetica costituisca una severa aggravante della patologia cardiovascolare in generale; per tale motivo il trattamento efficace e tempestivo dei fattori di rischio cardiovascolare appare come il presidio più efficace per contrastare diabete e scompenso cardiaco.

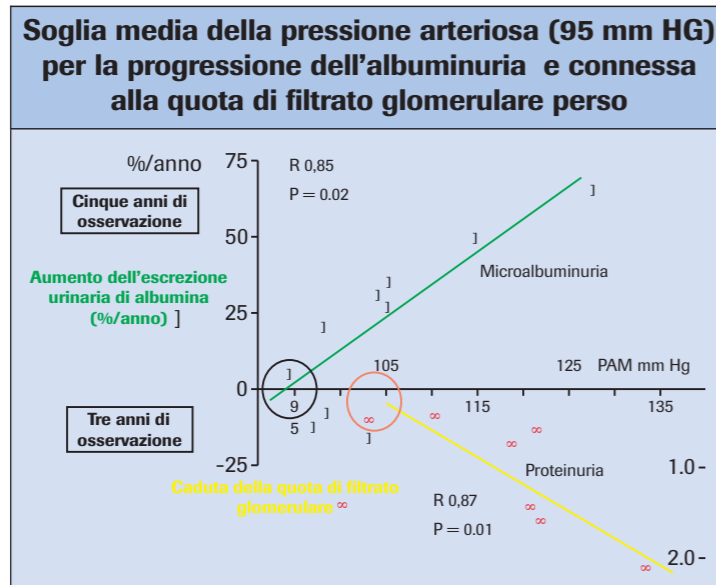


Fig. 2

## Bibliografia

- Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005 Jul 20;294(3):334-41.
- Amato L, Paolesso G, Cacciatore F, et al. 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(3):213-8.
- Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest*. 1999 Mar;115(3):867-8.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
- Cowie MR, Fox KF, Wood DA, et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J*. 2002 Jun;23(11):877-85.
- Fonarow GC. The management of the diabetic patient with prior cardiovascular events. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 6:S38-49.
- Fonarow GC. Managing the patient with diabetes mellitus and heart failure: issues and considerations. *Am J Med* 2004;116:76S-88S.
- Bell DSH. Heart failure the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2433-2441.
- Albert CM, Chae CU, Grodstein F et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation*. 2003;107(16):2096-2101.
- Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, Turi ZG, Strauss HW, Willerson JT, Robertson T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Jul;14(1):49-57.
- Rodriguez B, McNeill JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 1992 Oct;26(10):913-22.
- Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):448-54.
- Phillips RA, Krakoff LR, Dunaif A, Finegood DT, Gorlin R, Shimabukuro S. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and blood pressure in nonobese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Dec;83(12):4284-8.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-1454.
- Palmieri V, Tracy RP, Roman MJ, Liu JE, Best LG, Bella JN, Robbins DC, Howard BV, Devereux RB; Strong Heart Study. Related Articles, Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care*. 2003 Oct;26(10):2764-9.
- Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, Nadal-Ginard B, Anversa P. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res*. 2000 Dec 8;87(12):1123-32. Bell ET. A postmortem study of vascular disease in diabetics *Arch Pathol* 53:444-455, 1952.
- Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, Turi ZG, Strauss HW, Willerson JT, Robertson T, et al. Related Articles. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular func-
- tion after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Jul;14(1):49-57.
- Sprafka JM, Burke GL, Folsom AR, McGovern PG, Hahn LP. Related Articles, Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival. The Minnesota Heart Survey. *Diabetes Care*. 1991 Jul;14(7):537-43.
- The national high blood pressure educational program working group. The national high blood pressure educational program working group report on hypertension and diabetes. *Hypertension* 1994;23:143-158.
- Sowers JR, Levy J, Zemel MB; Hypertension in diabetics. *Med Clin N Am* 1988;72:1399-1414.
- Mogensen CE, Hansen KW, Pederson MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14(suppl.4): S13-S26.
- Spoelstra-de Man AME, Brouwer C B, Stehouwer CDA, Smulders YM. Rapid Progression of Albumin Excretion Is an Independent Predictor of Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria. *Diabetes Care*, December 1, 2001; 24(12): 2097 - 2101.
- Gerstein HC, Mann J FE, Yi O, et al. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA*. 2001;286:421-426.
- Roland JM, O'Hare JP, Walters G, Corral RJ. Related Articles, Sodium retention in response to saline infusion in uncomplicated diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 1986 May;3(4):213-5.
- O'Hare JP, Roland JM, Walters G, Corral RJ. Related Articles, Impaired sodium excretion in response to volume expansion induced by water immersion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 1986 Oct;71(4):403-9.
- Nosadini R, Sambataro M, Thomaseth K, Pacini G, Cipollina MR, Brocco E, Solini A, Carraro A, Velussi M, Frigato F, et al. Related Articles, Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int*. 1993 Jul;44(1):139-46.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000 Jan 22;355(9200):253-9. Erratum in: *Lancet* 2000 Sep 2; 356(9232):860.
- Sowers J, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease and nephropathy: an update. *Hypertension* 1995; 26(6):869-879.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
- Brenner BM, Cooper M E, de Zeeuw D et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New Engl J Med* 2001;345(12):861-869.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *The Lancet* - Vol. 355, Issue 9200, 22 January 2000, Pages 253-259.
- Arnold JM, Yusuf S, Young J, Mathew J, Johnstone D, Avezum A, Lonn E, Pogue J, Bosch J; HOPE Investigators. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1284-90.
- Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *The Lancet* - Vol. 362, Issue 9386, 6 September 2003, Pages 782-788.