

# Riesgo de infarto agudo

## al miocardio en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

*Risk of acute myocardial infarction in patients with type 1 diabetes mellitus*

Hugo Saquipay, MD, MgSc<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3980-1484>

Edwin Tipán, MD, MgSc<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0009-0406-8479>

Carmen Cali, MD<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2994-423>

Jessica López, MD, MgSc<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0000-2209-5395>

Victoria Bravo, MD, MgSc<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0008-8793-1030>

Yuri Camacho, MD<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0002-8095-8333>

Johana Molina, MD<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0008-3848-019X>

Karla Morales, Inv<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1997-4887>

<sup>1</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues, Unidad Académica de Salud y Bienestar, Azogues, Ecuador.

\*Autor de correspondencia: Hugo Saquipay, MD, MgSc. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador.

Correo electrónico: [drhugo\\_so134@hotmail.com](mailto:drhugo_so134@hotmail.com)

Received: 02/26/2024 Accepted: 04/15/2024 Published: 06/12/2024 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.12809679>

### Resumen

Desde hace décadas, múltiples estudios se han centrado en evaluar la importancia del riesgo de infarto agudo al miocardio (IAM) en los pacientes con diabetes mellitus debido al problema de salud pública que ambas entidades representan. Aunque la mayoría de los estudios se han enfocado en la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), con la tendencia reciente al aumento de casos de diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), ha incrementado el estudio de la relación entre esta entidad y las enfermedades cardiovasculares. En vista de que la DMT1 difiere de la DMT2 en varios aspectos en cuanto a la fisiopatología, la historia natural y las comorbilidades asociadas, estudios recientes tanto clínicos como epidemiológicos buscan demostrar de manera específica como la DMT1 y el mal control de la misma puede asociarse con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, específicamente; con el IAM. De tal manera que el objetivo de esta revisión consiste en describir los posibles mecanismos subyacentes, así como explorar la evidencia clínica-epidemiológica actual que vincula a la DMT1 con el riesgo de IAM.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 1, infarto agudo al miocardio, enfermedad cardiovascular, riesgo cardiovascular, cardiopatía isquémica.

### Abstract

For several decades, various studies have aimed to evaluate the importance of the risk of acute myocardial infarction (AMI) in patients with diabetes mellitus, given the public health problems both entities represent. Although the majority of studies have centered on type 2 diabetes mellitus (T2DM), with the recent rising trends in cases of type 1 diabetes mellitus (T1DM), the study of the relationship between this entity and cardiovascular diseases has also increased. Because T1DM differs from T2DM in various aspects regarding pathophysiology, natural history and associated comorbidities, recent studies, both clinical and epidemiological seek to specifically demonstrate how T1DM and bad glycemic control can be associated with greater risk of ischemic heart disease, specifically with AMI. Thus, the objective of this review is to describe the possible underlying mechanisms, as well as explore the clinical-epidemiological evidence linking T1DM with the risk of AMI.

**Keywords:** Type 1 diabetes mellitus, acute myocardial infarction, cardiovascular disease, cardiovascular risk, ischemic heart disease.



Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan una de las principales causas de ingresos hospitalarios, así como la principal causa de muerte a nivel mundial. Entre las distintas ECV, se destaca la cardiopatía isquémica, y más específicamente, el infarto agudo al miocardio (IAM); el cual representa casi el 50% de la morbilidad y la causa más frecuente de mortalidad de las ECV<sup>1</sup>. El IAM en sí puede ocurrir como consecuencia de anomalías cardiovasculares propias o como complicación de otras comorbilidades; siendo la diabetes mellitus (DM) una de las comorbilidades más estudiadas<sup>2</sup>.

Desde hace décadas múltiples estudios se han centrado en evaluar la importancia del riesgo de IAM en los pacientes con DM debido al problema de salud pública que ambas entidades representan<sup>3</sup>. No obstante, dichos estudios de riesgo estaban enfocados principalmente en pacientes con DM tipo 2 (DMT2) dado que estos representan la mayoría de los casos totales de DM a nivel mundial (90% al 95%), mientras que los pacientes con DM tipo 1 (DMT1) representan la minoría del total de casos (5% al 10%)<sup>4</sup>. A pesar de esto, tanto la incidencia como prevalencia de la DMT1 se ha visto incrementada a nivel mundial, con aumentos anuales generales en la incidencia de alrededor del 2% al 3% por año<sup>5</sup>. De esta manera, el auge por estudiar la relación entre riesgo de IAM específicamente en poblaciones con DMT1 también se ha visto incrementada en los últimos años.

En vista de que la DMT1 difiere de la DMT2 en varios aspectos en cuanto a la fisiopatología, la historia natural y las comorbilidades asociadas, estudios recientes tanto clínicos como epidemiológicos buscan demostrar de manera específica como la DMT1 y el mal control de la misma puede asociarse con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica<sup>6-11</sup>, específicamente; con el IAM<sup>12,13</sup>. Aunado a esto, han surgido diversas hipótesis que involucran varios mecanismos fisiopatológicos compartidos que tienen como finalidad asociar dichas entidades. De tal manera que el objetivo de esta revisión consiste en describir los posibles mecanismos subyacentes, así como explorar la evidencia clínica-epidemiológica actual que vincula a la DMT1 con el riesgo de IAM.

## MECANISMOS SUBYACENTES A LA RELACIÓN ENTRE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y EL RIESGO DE INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

La fisiopatología de isquemia miocárdica en pacientes diabéticos aún no se ha podido dilucidar por completo. En pacientes con DMT1 existen ciertos mecanismos que pueden conducir a isquemia miocárdica, dentro de los cuales destacan la alteración de la reserva vasodilatadora coronaria, la enfermedad microvascular coronaria, y en algunos casos, la enfermedad coronaria aterosclerótica, aunque esta última es mucho más común en pacientes con DMT2<sup>14</sup>. Varios factores han sido descritos como contribuyentes a estos mecanismos, como lo son la variabilidad glucémica (que incluye la hiperglucemia e hipoglucemia), el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria.

La variabilidad glucémica en los pacientes con DM ha surgido como un predictor considerable no solo de ECV sino también de mortalidad. Se ha demostrado que los pacientes con DMT1 tienen mayor variabilidad glucémica que los pacientes con DMT2 ya que los primeros presentan una deficiencia absoluta de insulina, por lo que requieren del suministro de insulina exógena desde el inicio de la enfermedad<sup>15</sup>. La variabilidad glucémica se ha asociado positivamente con el riesgo de hipoglucemia<sup>16</sup> y por medio de análisis ambulatorios en pacientes con DM se ha demostrado que la frecuencia de episodios hipoglucémicos es más alta en personas con DMT1 en comparación con personas con DMT2 no tratadas con insulina<sup>17</sup>. Es bien sabido que la hipoglucemia grave es uno de los predictores más fuertes de eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa a corto plazo en pacientes con DMT1<sup>18</sup>.

La hipoglucemia produce una descarga suprarrenal simpática con la liberación de hormonas contrarreguladoras (incluidas la epinefrina y la norepinefrina), las cuales tienen efecto cronotrópico e ionotrópico sobre el miocardio que ocasiona aumento de la frecuencia cardíaca y la poscarga ventricular, lo que resulta en aumento del consumo de oxígeno del miocardio que puede precipitar la isquemia y el infarto<sup>19</sup>. En contraparte, la presencia de hiperglucemia es una de las principales alteraciones metabólicas de los pacientes con DMT1 y su relación con el IAM parece venir dada por la inducción de una respuesta inflamatoria a través del aumento de la producción de superóxido mitocondrial<sup>20</sup> y el estrés del retículo endoplásmico<sup>21</sup>. Además, favorece la disminución del nivel de enzimas proil hidroxilasa (PDH) y de esta manera provoca aumento del factor inducible por hipoxia (HIF) que corresponde a una familia de factores de transcripción implicada en el cambio del metabolismo aeróbico al anaeróbico, lo que contribuye con la aparición de isquemia e infarto<sup>22</sup>.

Otro de los mecanismos planteados en la DM es la presencia de estrés oxidativo, que junto con la hiperglucemia y la respuesta inflamatoria desempeñan un papel fundamental en el inicio y la progresión del daño vascular, participando en la alteración de la vasomoción coronaria y, de esta manera, apoyando el proceso de aterosclerosis y la disfunción microvascular<sup>23</sup>. En relación a esto, en los pacientes con DM existe un exceso de producción de especies reactivas de oxígeno (ERO); incluidas el hidroxilo (OH<sup>-</sup>), y el superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), y varias especies de oxígeno no radicales como peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y el peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>). Además, presentan daño en la función del mecanismo antioxidante y una respuesta inflamatoria más fuerte y prolongada, estos mecanismos representan la base de las complicaciones más importantes de la DM, entre ellas, la isquemia miocárdica<sup>24</sup>.

Por otra parte, la función de los canales iónicos expresados tanto en las células endoteliales como en las células del músculo liso arterial también se ven afectadas. Entre los distintos canales, se encuentran los canales de calcio dependientes de voltaje (Cav) que aumentan el tono vascular y determinan una reducción del flujo sanguíneo coronario (FSC) y la familia de canales de K<sup>+</sup> dependiente de voltaje (Kv) que cumplen la función de reguladores metabólicos del FSC al modular

la secreción de sustancias vasoactivas como el óxido nítrico (ON) y regular el estado de contracción de las células en las células del músculo liso arterial<sup>25</sup>.

Estos canales son altamente sensibles a las reacciones de oxidación-reducción y al  $H_2O_2$  producido a nivel mitocondrial, los cuales determinan su apertura y la subsiguiente hiperpolarización celular; contribuyendo así con la dilatación vascular<sup>26</sup>. Sin embargo, en presencia de DM se ha evidenciado el incremento en la producción de  $H_2O_2$  que conduce a falla en la activación del canal Kv1 e incluso su cierre<sup>27</sup>. A su vez, ha sido demostrado que el exceso de ONOO- puede conducir al deterioro de la vasodilatación mediado por los canales Kv a través de la nitración de residuos de tirosina del canal Kv1.2<sup>28</sup> y también se ha observado que la disfunción final del canal Kv1.5 parece ser contribuyente en la aparición de isquemia miocárdica<sup>29</sup>.

Por último, en pacientes con DM, la perpetuación del estrés oxidativo contribuye a la peroxidación lipídica y la formación de subproductos como el 4-hidroxinonenal (4-HNE), el cual se ha demostrado que tiene un papel determinante en la hipertrofia de los cardiomiocitos, el inicio y la progresión de la enfermedad aterosclerótica y el daño causado por isquemia miocárdica. Dentro de los mecanismos se plantea que la interacción del 4-HNE con el residuo de cisteína 621 del canal coronario TRPV1 conduce la reducción de la dilatación del FSC dependiente de TRPV1, contribuyendo así a la disfunción microvascular en presencia de DM<sup>30</sup>.

## RIESGO DE INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 ASPECTOS CLÍNICO-EPI-DEMIOLÓGICOS

Durante las últimas décadas, ha crecido el auge por conocer el riesgo de padecer alguna ECV en las poblaciones con DMT1 por lo que la mayoría de los estudios realizados en distintas nacionalidades han encontrado que entre todas las ECV, el riesgo parece ser más elevado para la cardiopatía coronaria y aun mas, para IAM, además los estudios han podido evidenciar que el IAM es la principal causa de muerte en pacientes con DMT1<sup>31</sup>.

En este sentido, un estudio realizado por Soedamah-Muthu y col. llevado a cabo en el Reino Unido que contó con 7.419 pacientes con DMT1 y 38.116 sujetos sin DM y cuyo objetivo consistió en evaluar la incidencia de eventos de cardiopatía coronaria mayores (incluidos IAM, muerte por enfermedad coronaria aguda, revascularizaciones coronarias o accidente cerebrovascular) detectados entre 1992-1999, arrojó que la DMT1 se asoció con un cociente de riesgo (HR) ajustado marcadamente incrementado para eventos de cardiopatía coronaria mayor en comparación con la población general durante 4,7 años de seguimiento tanto en hombres (HR ajustado, 3,6; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 2,8-4,6) como en mujeres (HR ajustado, 9,6; IC 95 %, 6,4-14,5)<sup>32</sup>.

Por su parte, un estudio de cohortes prospectivas publicado por Lason y col. que comprendió a 71.483 adultos suecos,

buscó evaluar la asociación entre T1DM y T2DM con la incidencia de varias ECV. Para ello, El diagnóstico de DMT1 y DMT2 y los casos incidentes de ECV se determinaron a través de la vinculación con los registros basados en la población y entre los resultados obtenidos se pudo evidenciar que la DMT1 se asoció con IAM (HR 3,26; IC 95% 2,47-4,30)<sup>12</sup>.

Otro estudio realizado en la población sueca, por Rawshani y col. contó con un total 33.333 pacientes con DMT1 registrados en el Registro Nacional Sueco de Diabetes desde el 1 de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2014, en los que cada uno fue emparejado por edad y sexo con 5 sujetos controles seleccionados aleatoriamente de la lista. Dichos pacientes con DMT1 fueron categorizados según el número de factores de riesgo para ECV (incluidos hemoglobina glucosilada, presión arterial, albuminuria, tabaquismo y colesterol LDL) que lograban o no alcanzar los objetivos de control. Dentro de los propósitos del estudio se incluyó el examinar el riesgo de mortalidad por IAM, luego de una media de seguimiento de 10,4 años en el grupo con DMT1. En cuanto a los resultados, en los pacientes con DMT1 que alcanzaron todos los objetivos de control de los factores de riesgo para ECV, en comparación con el grupo control, el HR ajustado para IAM fue de 1,82 (IC 95% 1,15-2,88), y en cuanto a los pacientes con DMT1 que no alcanzaron los objetivos de control para ninguno de los factores de riesgo para ECV, en comparación con el grupo control, el HR ajustado para IAM fue de 12,34 (IC 95% 7,91-19,48), por lo que concluyeron que los riesgos para todos los resultados fueron numéricamente más altos para los pacientes con DM1 en comparación con los grupos controles, incluso cuando todos los factores de riesgo estaban en el objetivo de control, con un riesgo de IAM estadísticamente significativo<sup>33</sup>.

Otros autores, por su parte, han comparado el riesgo de IAM dependiendo de la edad de inicio de la DMT1. En este sentido, un estudio llevado a cabo por Rawshani y col. señaló que el inicio de la DMT1 antes de los 10 años de edad se asocia con un riesgo 30 veces mayor de ECV en la edad adulta temprana, encontrándose con HR de 0,95 (17,59-54,45) para IAM, y más interesante aun, el estudio señaló que las mujeres con inicio de DMT1 antes de los 10 años de edad parecen tener un riesgo 90 veces mayor de IAM<sup>34</sup>. Sin embargo, como contraparte, en un estudio anteriormente publicado por Krolewski y col. quienes investigaron el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC) en una cohorte de pacientes a los que se diagnosticó DMT1 entre el nacimiento y los 20 años y se les hizo un seguimiento prolongado durante 20 a 40 años después del diagnóstico, obtuvo como resultado que los primeros casos de EAC se evidenciaron a finales de la tercera década o principios de la cuarta, independientemente de la edad de inicio de la DM y el riesgo de EAC se vio incrementado rápidamente luego de los 40 años<sup>35</sup>.

## Conclusiones

Los pacientes con DMT1 suelen presentar distintas condiciones como la variabilidad glucémica, el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria que son determinantes para la alteración del flujo sanguíneo coronario y con ello; para el riesgo de padecer IAM. Sin embargo, los estudios basados en poblaciones con DMT1 con respecto al riesgo de cardiopatía isquémica son escasos, por lo que las estadísticas actuales no suelen ser representativas para el papel determinante que ambas entidades desempeñan como problema de salud pública. La poca evidencia actual ha podido identificar que los pacientes con DMT1 enfrentan un mayor riesgo de padecer cardiopatía isquémica, así como mayor riesgo de mortalidad por la misma. Por ello, se hace énfasis en la realización de un mayor número de estudios que permitan conocer y abordar de forma eficiente a las poblaciones con DMT1, y con ello poder determinar de manera más clara los mecanismos que relacionan a dicha enfermedad con el riesgo de IAM.

## Referencias

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014 Nov 7;35(42):2950–9.
2. Goldberg R, McManus, Nguyen, Tisminetzky, Bourell, Saczynski J. Multiple cardiovascular comorbidities and acute myocardial infarction: temporal trends (1990&ndash;2007) and impact on death rates at 30 days and 1 year. *Clin Epidemiol*. 2012 May;115.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):229–34.
4. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Dec;94(3):311–21.
5. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Sep;39(3):481–97.
6. Contreras F, Lares M, Magaldi L, Velasco M. Ácido úrico: Diabetes e hipertensión. *Diabetes Internacional*. 2010;2(4):76–89.
7. Contreras F, Terán L, Barreto N, de la Parte M, Simonovis N, Velasco M. Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2000;19(2):121–8.
8. Contreras F, Lares M, Sánchez de Mayorca E, Fragoza S. Indicadores bioquímicos de disfunción endotelial en pacientes diabéticos e hipertensos. *Diabetes Internacional*. 2012;4(1):12–7.
9. Espinoza Díaz CI, Morocho Zambrano A de los Á, Valencia Naranjo AL, Shiguango Shiguango NN, Morales Carrasco AP, Córdova Córdova HS, et al. Diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. *Diabetes Internacional*. 2018;10(1):8–13.
10. Urina-Triana M, Urina-Jassir D, Urina-Jassir M, Urina-Triana M. Consideraciones especiales de la hipertensión arterial sistémica en afrodescendientes de América latina. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2017;12(5):151–60.
11. Contreras F, Rivera M, Vásquez F. J, Yáñez B. CJ, De la Parte MA, Velasco M. Diabetes e Hipertensión Aspectos Clínicos y Terapéuticos. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2000;19(1):11–6.
12. Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, Stackelberg O, Bäck M, Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2018 Jul;262:66–70.
13. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014 Oct 1;37(10):2843–63.
14. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, et al. Association Between Coronary Vascular Dysfunction and Cardiac Mortality in Patients With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2012 Oct 9;126(15):1858–68.
15. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev*. 2010 Apr;31(2):171–82.
16. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):221–30.
17. Monnier L, Colette C, Dejager S, Owens DR. Near normal HbA1c with stable glucose homeostasis: the ultimate target/aim of diabetes therapy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(1):91–10.
18. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*. 2015 Feb;38(2):316–22.
19. DeFronzo RA, Hendler R, Christensen N. Stimulation of counter-regulatory hormonal responses in diabetic man by a fall in glucose concentration. *Diabetes*. 1980 Feb;29(2):125–31.
20. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):813–20.
21. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):860–7.
22. Xiao H, Gu Z, Wang G, Zhao T. The possible mechanisms underlying the impairment of HIF-1 $\alpha$  pathway signaling in hyperglycemia and the beneficial effects of certain therapies. *Int J Med Sci*. 2013;10(10):1412–21.
23. Jha JC, Ho F, Dan C, Jandeleit-Dahm K. A causal link between oxidative stress and inflammation in cardiovascular and renal complications of diabetes. *Clin Sci Lond Engl*. 1979. 2018 31;132(16):1811–36.
24. Moris D, Spartalis M, Spartalis E, Karachaliou G-S, Karaolanis GI, Tsourouflis G, et al. The role of reactive oxygen species in the pathophysiology of cardiovascular diseases and the clinical significance of myocardial redox. *Ann Transl Med*. 2017 Aug;5(16):326.
25. Fedele F, Severino P, Bruno N, Stio R, Caira C, D'Ambrosi A, et al. Role of ion channels in coronary microcirculation: a review of the literature. *Future Cardiol*. 2013 Nov;9(6):897–905.
26. Saitoh S, Zhang C, Tune JD, Potter B, Kiyooka T, Rogers PA, et al. Hydrogen Peroxide: A Feed-Forward Dilator That Couples Myocardial Metabolism to Coronary Blood Flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Dec;26(12):2614–21.
27. Dwenger MM, Ohanyan V, Navedo MF, Nystoriak MA. Coronary microvascular Kv1 channels as regulatory sensors of intracellular pyridine nucleotide redox potential. *Microcirc N Y N*. 1994. 2018;25(1).



28. Li H, Gutterman DD, Rusch NJ, Bubolz A, Liu Y. Nitration and functional loss of voltage-gated K<sup>+</sup> channels in rat coronary microvessels exposed to high glucose. *Diabetes*. 2004 Sep;53(9):2436–42.
29. Ohanyan V, Yin L, Bardakjian R, Kolz C, Enrick M, Hakobyan T, et al. Requisite Role of Kv1.5 Channels in Coronary Metabolic Dilation. *Circ Res*. 2015 Sep 11;117(7):612–21.
30. DelloStritto DJ, Sinharoy P, Connell PJ, Fahmy JN, Cappelli HC, Thodeti CK, et al. 4-Hydroxynonenal dependent alteration of TRPV1-mediated coronary microvascular signaling. *Free Radic Biol Med*. 2016;101:10–9.
31. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003 Jun;46(6):760–5.
32. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care*. 2006 Apr;29(4):798–804.
33. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Range of Risk Factor Levels: Control, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017 Apr 18;135(16):1522–31.
34. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson A-M, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2018 11;392(10146):477–86.
35. Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Christlieb AR. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am J Med*. 1991 Feb 21;90(2A):56S–61S.

