

Revisión Bibliográfica

Instituto Nacional de Endocrinología

ENFERMEDAD MUSCULAR CARDÍACA DIABÉTICA

Dra. María E. Batista Álvarez¹ y Dr. Manuel E. Licea Puig²

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue actualizar los criterios clínicos y diagnósticos relacionados con la enfermedad muscular cardíaca diabética. Se hizo una revisión de la literatura sobre la diabetes mellitus síndrome con repercusión multisistémica, que se acompaña de complicaciones al nivel de múltiples órganos, el corazón es uno de los órganos diana y la enfermedad cardiovascular, una de las complicaciones más frecuentes, constituye una causa importante de morbilidad y de mortalidad en estos pacientes. Se ha demostrado que el daño cardíaco del paciente diabético es multifactorial y sus causas principales: un daño macrovascular, microvascular, intersticial, neuropático y un trastorno disfuncional metabólico; cualquiera de estas causas o su combinación llevan a alteraciones de la función, cuyo desenlace puede ser un fallo cardíaco congestivo. Se acepta que la enfermedad muscular cardíaca diabética es una complicación de la diabetes mellitus. Se comprobó que se necesitan estudios encaminados a demostrar la efectividad de una estrategia terapéutica para prevenir y tratar la disfunción ventricular en el paciente diabético, lo cual es importante pues evitaría complicaciones muchas veces fatales. Se ha sugerido que el empleo de los Inhibidores de la enzimas convertidora de angiotensina son efectivos en los pacientes afectados de enfermedad muscular cardíaca diabética.

Descriptores DeCS: DIABETES MELLITUS/complicaciones; DISFUNCION VENTRICULAR/etiología; DISFUNCION VENTRICULAR/terapia.

La enfermedad cardíaca es causa frecuente de morbilidad y mortalidad en el paciente diabético^{1,2} y la enfermedad arterial coronaria, la complicación cardíaca más frecuente de la diabetes mellitus, representa el 50 % de las muertes en los diabéticos no insulino dependientes (tipo 2) y el 25 % en

los diabéticos insulino dependientes (tipo 1).³ Se ha demostrado, en las 2 últimas décadas, que los diabéticos normotensos y sin enfermedad arterial coronaria presentan con frecuencia disfunción ventricular izquierda. Estas observaciones han hecho postular la posible existencia de una nueva entidad, la

¹ **Especialista de I Grado en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología.**

² **Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar. Investigador Titular.**

miocardiopatía diabética o enfermedad muscular cardíaca diabética⁴ la que justifica la mayor incidencia de fallo cardíaco congestivo en estos pacientes.² Esta condición se torna aún más severa en aquellos casos donde se asocia con miocardiopatía hipertensiva o isquémica.^{5,6}

La denervación neuropática autonómica del corazón diabético es usualmente parcial, aunque afecta predominantemente el sistema para-simpático. Esta afectación pudiera desempeñar una función patogénica en la disfunción miocárdica. La presencia de la denervación cardíaca se ha asociado a muerte súbita en el paciente diabético.⁷ La diabetes mellitus es responsable también de la aparición de trastornos de la conducción y del ritmo cardíaco sin insuficiencia coronaria demostrable.^{8,9}

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión y actualización sobre la enfermedad muscular cardíaca diabética en diabéticos tipo I, incluyendo nuestra experiencia.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El primer estudio *postmortem* del corazón diabético fue realizado por *Root*¹⁰ en 1928, quien no halló diferencias en las lesiones histológicas de las arterias coronarias cuando comparó a los diabéticos con controles no diabéticos, concluyó que la enfermedad cardíaca en los pacientes diabéticos estaba relacionada con la arteriosclerosis acelerada.

Lundbaek,¹¹ en 1954, notó que en un mismo paciente diabético se presentaban: retinopatía, nefropatía, enfermedad cardíaca y enfermedad vascular periférica y sugirió que estas lesiones vasculares podrían constituir el síndrome de angiopatía diabética. El mismo autor, en estudio *postmortem* encontró que los cambios

histológicos en los vasos intramurales pequeños del corazón eran similares a los observados en otros tejidos de pacientes con diabetes de larga duración y propuso el término cardiopatía diabética para describir la enfermedad cardíaca o disfunción cardíaca en pacientes con diabetes mellitus, consideró que ésta podía ser causada por una combinación de enfermedad arterial de los grandes vasos coronarios, neuropatía autonómica diabética y enfermedad de las arterias y arteriolas coronarias pequeñas.¹²

La existencia de miocardiopatía diabética fue planteada por primera vez por *Rubler* y otros¹³ en 1972, y el término fue introducido por *Hamby* y otros¹⁴ en 1974, después de estudiar 73 pacientes con enfermedad miocárdica primaria idiopática y constatar que de ellos 16 eran diabéticos, además comprobaron en el examen *postmortem* de 3 pacientes diabéticos, ausencia de aterosclerosis coronaria con lesiones no ateroscleróticas presentes en los pequeños vasos intramurales. Los resultados de los estudios de Framingham ofrecen evidencias posteriores que apoyan la existencia de una enfermedad cardíaca específica de la diabetes, en ellos se comprobó un aumento de la frecuencia de fallo cardíaco congestivo en diabéticos en ausencia de enfermedad arterial coronaria.¹²

La denominación de miocardiopatía diabética fue revisada por el Comité de Expertos de Miocardiopatías de la Organización Mundial de la Salud, quienes decidieron recomendar el uso del término "enfermedad muscular cardíaca diabética" en lugar de "miocardiopatía diabética" por ajustarse mejor a las definiciones nosológicas.¹⁵

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de la enfermedad cardiovascular en la población americana en general se investigó mediante el estudio de Framingham iniciado en 1949, donde se

evidenció, durante 18 años de seguimiento, que los diabéticos incluidos en el estudio tuvieron una morbilidad y una mortalidad aumentadas para todas las causas cardiovasculares.¹ El riesgo relativo para desarrollar fallo cardíaco fue 2,4 veces mayor en el hombre diabético y 5,1 veces mayor en la mujer diabética al compararlos con sujetos no diabéticos (en edades comprendidas entre 45 y 74 años); cuando excluyeron a los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria o reumática el riesgo aumentó, fue 3,8 veces mayor en los hombres y 5,5 veces mayor en las mujeres afectados por diabetes mellitus y en particular, se observó un riesgo aumentado de desarrollo de fallo cardíaco en pacientes tratados con insulina.¹⁶ El estudio *postmortem* de 15 pacientes que formaron parte de la investigación y que murieron por fallo cardíaco congestivo identificó a 7 con enfermedad arterial coronaria severa la cual no fue evidenciada antes de la muerte ni por la clínica ni por electrocardiograma de reposo, de estos 7 pacientes, 5 tenían diabetes mellitus,¹⁷ por tanto, es posible que la enfermedad arterial coronaria silente que es 2 a 3 veces más frecuente entre los pacientes diabéticos¹⁸ pueda explicar algunos de los resultados del estudio de Framingham. Se ha demostrado la existencia de cambios histológicos en el corazón de pacientes diabéticos jóvenes asintomáticos que tienen anomalías funcionales cardíacas sin enfermedad coronaria ni hipertensión arterial.¹⁹ Estudios epidemiológicos recientes consideran que la diabetes mellitus se asocia con un riesgo elevado de ocurrencia de fallo cardíaco congestivo,² también se señala a la diabetes mellitus como uno de los factores asociados a una mayor mortalidad e incidencia de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca congestiva.²⁰

Todas estas evidencias epidemiológicas han motivado el interés de los investigadores en relación con este tema, quienes han realizado estudios no invasivos e invasivos, con la finalidad de describir las alteraciones en el corazón del paciente diabético no atribuibles a enfermedad arterial coronaria y, por tanto, poner en evidencia la existencia de una enfermedad del músculo cardíaco específica de la diabetes.

ENFERMEDAD MUSCULAR CARDÍACA DIABÉTICA

El fallo cardíaco congestivo ocurre con mayor frecuencia en el paciente diabético que en el no diabético,² a pesar de que la extensión de la enfermedad arterial coronaria es similar como se ha comprobado en diferentes estudios.^{10,11}

El papel exacto en la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad muscular cardíaca diabética permanece desconocido, aunque se postula que puede ser un factor importante que contribuya a la patogénesis del fallo cardíaco que se presenta en forma de episodios agudos, como el que ocurre como complicación de un infarto agudo del miocardio así como también contribuye al desarrollo lento, crónico de un fallo de bomba.³

La enfermedad muscular cardíaca diabética ocurre en ambos tipos de diabetes y esta observación sugiere que la hiperglicemia y los cambios metabólicos asociados probablemente influyan en la patogenia de esta enfermedad. Ni los estudios experimentales ni los clínicos han identificado un factor único responsable de las anomalías descritas en los diferentes

estadios de la enfermedad muscular cardíaca diabética.

La miocardiopatía diabética comprende 5 elementos:²¹

1. Macroangiopatía diabética: cambios bioquímicos y estructurales en la lámina media de las arterias coronarias extramurales.
2. Microangiopatía diabética: cambios histológicos en la pared de capilares y arteriolas intramurales pequeñas junto con la detección de microaneurismas y engrosamiento de la membrana basal capilar.
3. Cambios intersticiales en el miocardio con acumulación de tejido conectivo y glicoproteínas.
4. Presencia de neuropatía autonómica cardíaca.
5. Disfunción de las células miocárdicas por desajustes metabólicos.

En las fases tempranas de la enfermedad muscular cardíaca diabética, las anormalidades metabólicas pueden predominar, pero en etapas más avanzadas se observan cambios irreversibles en el miocardio como: anormalidades estructurales permanentes del colágeno por la glicosilación, el aumento de la fibrosis miocárdica, el compromiso de la musculatura intramural y la existencia de neuropatía autonómica.²²

ESTADIOS DE LA MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA

Algunos autores sugieren que el desarrollo de la enfermedad muscular cardíaca diabética pasa por las siguientes fases o estadios:²³

- Estadio I: contractilidad miocárdica aumentada.

- Estadio II: función diastólica y sistólica intactas.
- Estadio III: función sistólica intacta con disfunción diastólica.
- Estadio IV: disfunción sistólica y diastólica.

BASES CELULARES DE LA DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN LA DIABETES MELLITUS

La disfunción miocárdica en la diabetes mellitus parece tener muchas explicaciones al nivel celular. Es probable que la ausencia de insulina y la combustión lipídica obligada con acumulación de metabolitos de la oxidación de ácidos grasos tenga consecuencias sobre el transporte de calcio celular en el proceso de acoplamiento electromecánico.²⁴

ACOPLAMIENTO ELECTROMECAÁNICO

La función principal de la célula miocárdica es la contracción, dependiente de la presencia de calcio extracelular, la fuerza de contracción está relacionada con la cantidad de estos iones que atraviesan los canales celulares para ellos en el sarcolema, en cada sístole. Sólo una parte pequeña de este ion proviene del exterior de la célula; la mayor parte es liberada de los depósitos intracelulares (retículo sarcoplásmico). Algunos canales de calcio son abiertos por cambios en el potencial de membrana y otros se abren por fosforilación debida a la activación de la vía b receptor-adenilciclasa-AMPc-proteinkinasa. El calcio libre intracelular se une a la troponina C (una proteína unida a la actina) y esta unión lleva a la contracción, interactuando actina y miosina. La energía para este

proceso es proporcionada por el ATP, se activa la miosin ATPasa y la relajación en la célula miocárdica se inicia por un proceso activo que requiere energía para el transporte de estos iones hacia el retículo sarcoplásmico y fuera de la célula. La fosforilación de proteínas mediada por AMPc no sólo estimula la fuerza y la velocidad de contracción por apertura de canales de calcio sino también la velocidad de relajación por modulación de la afinidad entre la troponina C y el calcio y por estimulación de la captación de este último en el retículo sarcoplásmico.²¹

Se han realizado experimentos para estudiar el ingreso de calcio durante estimulación de β receptores con isoproterenol en ratas en las que se indujo diabetes con estreptozotocina y se ha evidenciado que el ingreso de calcio en las células miocárdicas es un proceso inducido por β receptores, que en corazones diabéticos de corto tiempo de evolución se presenta una disminución del ingreso de calcio mediado por β receptor, la administración de insulina *in vivo* puede revertir este fenómeno.²⁴

Se realizó un estudio para medir la producción *in vivo* de AMPc en corazones, 60 min después de la inyección subcutánea de isoproterenol y se observó un aumento significativo de AMPc en los animales controles, mientras que en los diabéticos no hubo este aumento, lo cual sugiere que estas observaciones son el resultado de un proceso de acoplamiento anormal del receptor a la adenilciclase en los corazones de ratas con diabetes experimental. Este bloqueo en la producción intracelular de AMPc podría llevar a la no apertura de los canales de calcio y así contribuir a la disminución descrita de la permeabilidad al calcio del sarcolema en la diabetes experimental.²¹ En relación con la estimación del número y la afinidad de receptores β , no se ha demostrado diferencias entre la

membrana de células miocárdicas de animales controles al compararlos con animales diabéticos de corto tiempo de evolución.²⁴

Al final de la contracción, cuando el calcio citosólico debe ser aclarado para disminuir su concentración libre, se presentan defectos en el transporte de calcio en vesículas aisladas del retículo sarcoplásmico en ratas, lo cual influye en la disminución de la velocidad de relajación del corazón diabético. Un defecto en la fosforilación de la proteína transportadora de calcio en el retículo sarcoplásmico por una respuesta intracelular disminuida al AMPc podría ser la explicación.²⁵ Se han descrito cambios en la composición de los fosfolípidos de estas membranas que alteran su patrón normal, y en la composición de los fosfolípidos y del contenido de ácido siálico de la membrana celular.²¹

Resumiendo, en el corazón diabético, los estudios experimentales al nivel celular señalan las alteraciones siguientes:

- del acoplamiento receptor β -adenil ciclase.
- del ingreso de calcio estimulado por β receptor.
- del ingreso de calcio por la vía de los canales de calcio.
- en la composición del sarcolema.
- en el reingreso de calcio al retículo sarcoplásmico.

Otras alteraciones:

- Cambios en el patrón de isoenzimas de la miosina.²¹
- Disminución de la corriente de potasio.²⁶
- Compromiso de la captación miocárdica de lactato y aminoácidos.²⁵
- Disminución de la utilización de glucosa para la producción de energía.²⁷
- Aumento del uso de los cuerpos

catiónicos para la producción de energía.²⁷

- Alteración del metabolismo de los ácidos grasos.²⁵
- Anormalidad estructural del colágeno.²⁸

Estos hallazgos, ya sea de forma separada o en combinación, pueden explicar el patrón de contracción anormal y relajación del corazón diabético. El tratamiento con insulina normaliza estas alteraciones²⁴ lo cual sugiere que el control metabólico estricto es beneficioso también para el corazón diabético.

ESTUDIOS NO INVASIVOS DE LA FUNCIÓN CARDÍACA EN DIABÉTICOS

ELECTROCARDIOGRAFÍA

Algunos estudios han evidenciado cambios no específicos en el electrocardiograma realizado en reposo a pacientes diabéticos comparados con el de sujetos controles, pero sin excluir la enfermedad arterial coronaria con otros procedimientos. Estos cambios son los siguientes:²⁹ aumento en la duración de la onda P, cambios en el eje QRS, inversión de la onda T y prolongación de la duración del intervalo QT.

*Karlefors*³⁰ encontró en su estudio que los electrocardiogramas de reposo eran normales, pero en el 40 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 comprobó anomalías de la onda T y del segmento ST después del ejercicio, especialmente en aquellos con retinopatía; cuando los mismos pacientes fueron estudiados 9 años más tarde, la prevalencia de alteraciones del segmento ST fue mayor.³¹

INTERVALOS DE TIEMPO SISTÓLICO

Es un método simple para medir función ventricular que utiliza simultáneamente electrocardiografía, fonocardiografía y

trazado externo del pulso arterial carotídeo. Estudios realizados en diabéticos tipos 1 y 2 que utilizan esta prueba no invasiva, comunican las alteraciones siguientes:^{32,33} acortamiento del tiempo de eyección del VI (LVET), prolongación del período preeyección (PPE) y aumento de la razón PEP/LVET.

Estas alteraciones pudieran ser explicadas por: aumento ligero en la presión sanguínea, enfermedad cardíaca coronaria asintomática y enfermedad cardíaca no coronaria.

ECOCARDIOGRAFÍA

Esta técnica a veces se ha combinado con la medición de los intervalos de tiempo sistólico para estudiar la función ventricular. Permite determinar parámetros morfológicos y funcionales cardíacos así como alteraciones segmentarias de la motilidad de la pared miocárdica. A continuación describimos algunas alteraciones encontradas por los investigadores que han utilizado este proceder para estudiar el corazón diabético.

Alteraciones de parámetros morfológicos

Se ha evidenciado un mayor grosor de la pared ventricular posterior y del *septum* intraventricular en pacientes diabéticos tipos 1 y 2,³⁴ en algunos casos asociados estos cambios a hipertensión arterial (HTA).³⁵ Algunos investigadores señalan a estas alteraciones como manifestaciones iniciales que sugieren enfermedad muscular cardíaca diabética junto con las alteraciones de la función diastólica.³⁶

Algunos estudios han encontrado dimensiones y volúmenes ventriculares normales,³⁷ otros, una discreta dilatación ventricular izquierda ³⁸ así como una

reducción en los volúmenes y dimensiones del ventrículo izquierdo sobre todo en pacientes con complicaciones diabéticas.³⁹

Se ha observado correlación significativa entre el aumento de la presión sanguínea sistólica y los niveles elevados de insulinemia obtenidos después de un estímulo con glucosa y la masa ventricular izquierda en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente.⁴⁰

Estudios ecocardiográficos realizados en niños de madres diabéticas los cuales, como es conocido, son hiperinsulinémicos intraútero, han evidenciado una hipertrofia ventricular izquierda, la cual se revierte en los 6 meses posteriores al nacimiento.⁴¹ Esto sugiere que las altas concentraciones de insulina podrían contribuir, en parte, al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda.

Alteraciones de la función sistólica

Las medidas ecocardiográficas de función ventricular sistólica (acortamiento fraccionario, velocidad de acortamiento circunferencial y fracción de eyección) han resultado normales en numerosos estudios, tanto en diabéticos tipo 1 como en el 2, asintomáticos.⁴² Por otra parte, se ha demostrado disminución de la función sistólica en diabéticos con complicaciones avanzadas.⁴³ Otros autores han hallado aumento de la función ventricular sistólica en diabéticos tipo 1 con evidencia de enfermedad microvascular,⁴⁴ lo cual también se evidenció en diabéticos tipo 1 con mal control metabólico, en estos últimos se normalizó la función sistólica al mejorar el control.⁴⁵ El mecanismo subyacente para explicar la hipercontractilidad miocárdica ventricular no está precisado, pero puede ser en respuesta al aumento del tono simpático que se asocia con la hipergli-

cemia.⁴⁶ Así, la coexistencia de complicaciones y pobre control metabólico puede tener efectos opuestos en los resultados de las mediciones ecocardiográficas de función sistólica.

Alteraciones de la función diastólica

Las anomalías del llenado diastólico constituyen un signo temprano de disfunción ventricular izquierda y pueden preceder a las anomalías de la función sistólica.^{23,43} A menudo aparecen síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva en sujetos con función ventricular sistólica normal, los que pueden ser explicados por anomalías del llenado diastólico ventricular,⁴⁵ esto último ha sido extensamente estudiado en sujetos diabéticos asintomáticos con métodos no invasivos: ecocardiograma modo M, ventriculografía con radionúclidos y ecocardiograma Doppler.

En estudios que utilizan ecocardiograma modo M⁴⁷⁻⁴⁹ se han encontrado las siguientes alteraciones de la función diastólica: Prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica y prolongación del período de llenado rápido.

El estudio de las características de la velocidad del flujo sanguíneo de la mitral en el diástole mostrado gráficamente en el ecocardiograma Doppler pulsado, ha permitido a los cardiólogos, en los últimos años, definir la función diastólica del ventrículo izquierdo por ser ésta la que se altera más precozmente en caso de fallo ventricular.

El llenado diastólico del ventrículo izquierdo es un fenómeno complejo que no es un resultado directo de las propiedades activas y pasivas del VI (relajación y compliance) sino que está significativamente influenciado por los siguientes

factores: frecuencia cardíaca, precarga, poscarga y nivel de presión de la artícula izquierda.⁵⁰

En los estudios que utilizan ecocardiograma con Doppler^{36-38,43,46,51} se pueden observar de forma general, las alteraciones siguientes en pacientes diabéticos.

Alteraciones que sugieren relajación anormal

Si existe una distensibilidad ventricular normal, la relajación tardía se manifiesta por una disminución del llenado temprano (pico E) con aumento compensatorio del llenado diastólico durante la sístole auricular (pico A).

- Tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo prolongado.
- Tiempo de desaceleración prolongado.
- Alteraciones que sugieren adaptación anormal.
- La mayor rigidez del ventrículo izquierdo puede disminuir la velocidad y la proporción de llenado diastólico por la sístole auricular (pico A y área A).
- Patrón mixto o de pseudonormalización.
- Detección de alteraciones que sugieren tanto relajación como adaptaciones anormales.

Estudios recientes confirman la ocurrencia frecuente de anormalidades diastólicas en pacientes diabéticos tipo 1^{52,53} las cuales están presentes en pacientes con función sistólica normal. Esto sugiere que anormalidades más tempranamente detectables de la función pueden ser identificadas examinando función diastólica.

En un estudio transversal realizado por nosotros en 49 diabéticos tipo 1 con 10 ó más años de evolución, con edades entre los 17 y 40 años, para conocer la frecuencia de disfunción ventricular izquierda

subclínica y factores asociados a la misma, se excluyeron los pacientes que presentaban valvulopatía, cardiopatía isquémica, HTA y otras enfermedades que provocan miocardiopatía. Para el diagnóstico de disfunción ventricular se empleó un ecocardiograma modo M, bidimensional con Doppler pulsado y se adoptaron los criterios propuestos por la Sociedad Americana de Ecocardiografía. Comprobamos disfunción ventricular izquierda en 13 de los 49 pacientes (26,5 %). En el 16,3% hubo disfunción ventricular diastólica aislada, en el 8,2% se sumó a la disfunción ventricular diastólica, asinergia ventricular y en el 2 % observamos la asociación de disfunción ventricular sistólica, (tabla 1). Del total de pacientes con nefropatía, el 38,7% tenía disfunción ventricular izquierda, mientras que de los que no la tenían, sólo el 5,6 % presentó tal disfunción (p=0,028) (tabla 2). El índice de masa corporal (IMC) fue de $22,22 \pm 1,80$ (media \pm DE) en los diabéticos con disfunción ventricular izquierda y de $21,02 \pm 2,00$ en los que no la tenían, con una diferencia estadísticamente significativa (p=0,019) (tabla 3). Los valores de glicemia, HbA1c y de creatinina sérica no presentaron diferencias significativas entre los que tenían o no disfunción ventricular izquierda. Los niveles de excreción urinaria de albúmina fueron significativamente mayores en los diabéticos con esa disfunción al compararlos con los que no la tenían (mediana 100,00 vs 29,75 respectivamente; p=0,0009) (tabla 4). No encontramos diferencias significativas al evaluar el control metabólico y el comportamiento de las variables ecocardiográficas estructurales del ventrículo izquierdo en los pacientes con disfunción ventricular izquierda y sin ella (tabla 5). El análisis de regresión logística demostró que un tiempo de evolución de la

diabetes ≥ 20 años se asocia a un incremento de 2,77 veces del riesgo de presentar disfunción ventricular izquierda ($p=0,038$) (tabla 6). Este estudio nos permitió concluir que esta complicación es frecuente en el diabético tipo 1 de larga evolución y que la disfunción diastólica constituye una de sus primeras manifestaciones ecocardiográficas. También comprobamos que la evolución de la diabetes ≥ 20 años, la nefropatía y el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo constituyen sus

factores de riesgo más importantes en la diabetes.⁵⁴

TABLA 1. Hallazgos ecocardiográficos en un grupo de pacientes diabéticos tipo 1

Alteraciones ecocardiográficas (n=49)	Diabéticos tipo 1	
	n	%
Disfunción ventricular	13	26,5
. diastólica	8	16,3
. diastólica y asinergia	4	8,2
. diastólica y sistólica	1	2,0
Sin disfunción ventricular	36	73,5
Alteraciones estructurales	8	16,3

TABLA 2. Comportamiento de las variables clínicas cualitativas en diabéticos tipo 1 con disfunción ventricular o sin ella

Variables clínicas	Con disfunción ventricular (n=13)		Sin disfunción ventricular (n=36)		Total (n=49)		p
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
F	7	25,9	20	74,1	27	55,1	1,000
M	6	27,3	16	72,7	22	44,9	
Hábito de fumar							
Sí	6	23,1	20	76,9	26	53,1	0,796
No	7	30,4	16	69,6	23	46,9	
Retinopatía							
Sí	8	24,2	25	75,8	33	67,3	0,860
No	5	31,3	11	68,8	16	32,7	
Nefropatía							
Sí	12	38,7	19	61,3	31	63,3	0,028
No	1	5,6	17	94,4	18	36,7	
Neuropatía Periférica							
Sí	7	28,0	18	72,0	25	51,0	1,000
No	6	25,0	18	75,0	24	49,0	

TABLA 3. Comportamiento de las variables clínicas y cuantitativas en diabéticos tipo 1 con disfunción ventricular o sin ella

Variables clínicas	Con disfunción ventricular (n=13)		Sin disfunción ventricular (n=36)		Total (n=49)		p
	media	DE	media	DE	media	DE	
Edad (años)	32,2	7,7	32,1	6,2	32,1	6,5	0,776
Inicio de la DM (años)	14,8	8,9	16,3	7,2	15,9	7,6	0,474
Evolución DM (años)	17,4	6,8	15,8	4,8	16,2	5,4	0,593
Insulina (U/Kg/d)	0,76	0,24	0,86	0,32	0,84	0,30	0,511
IMC(peso kg/talla/	22,22	1,80	21,02	2,00	21,3	4 2,0	1 0,019
TAS (mmHg)	115,4	8,8	112,2	12,0	113,1	11,2	0,400
TAD (mmHg)	74,6	7,8	73,9	8,0	74,1	7,9	0,799
FC (lat/min)	85,3	9,5	80,6	7,8	81,9	8,4	0,193

TABLA 4. Comportamiento de las variables bioquímicas en diabéticos tipo 1 con disfunción ventricular o sin ella

Variables clínicas	Con disfunción ventricular (n=13)		Sin disfunción ventricular (n=36)		Total (n=49)		p
	media	DE	media	DE	Media	DE	
Glicemia (mmol/L)	10,48	4,46	10,30	5,81	10,34	5,44	0,377
HbA (%)	9,28	1,02	8,59	1,50	8,77	1,41	0,089
Creatinina (mmol/L)	91,9	22,2	92,8	22,4	92,6	22,1	0,874
EUA (mg/L)	Mediana 110,00		Mediana 29,75		Mediana 40,00		0,0009
	Rango		Rango		Rango		
	Min 10,00		Min 1,40		Min 1,40		
	Máx 339,0		Máx 300,00		Máx 339,00		

TABLA 5. Variables ecocardiográficas estructurales del ventrículo izquierdo en diabéticos tipo 1 con disfunción ventricular o sin ella

Variables ecocardiográficas	Con disfunción ventricular (n=13)		Sin disfunción ventricular (n=36)		Total (n=49)		p
	media	DE	media	DE	media	DE	
DTDVI (mm)	43,1	3,3	43,3	4,1	43,2	3,9	0,820
DTSVI (mm)	30,1	2,7	28,3	4,4	28,7	4,0	0,184
SVI (mm)	10,2	1,6	10,1	1,6	10,1	1,6	0,852
PP (mm)	10,9	1,9	9,9	1,3	10,1	1,5	0,081

DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo. SVI: *Septum* interventricular. PP: Pared posterior del ventrículo izquierdo.

TABLA 6. Factores de riesgo de disfunción ventricular izquierda subclínica en diabéticos tipo 1

Factores de riesgo	Riesgo relativo	p
Tiempo de evolución DM (>20 años vs < 20 años)	2,77	0,039
Nefropatía (sí vs no)	3,90	0,021
Grosor de pared posterior ventrículo izquierdo (aumento en mm)	1,72	0,033

VENTRICULOGRAFÍA CON RADIONÚCLIDOS

Este estudio permite obtener la imagen de las cavidades cardíacas con radioisótopos y estudiar las funciones sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. La fracción de eyección del VI (FEVI), determinada mediante este proceder, es una medida de la contractilidad miocárdica que se correlaciona estrechamente con las

estimaciones invasivas de la función cardíaca y da un estimado más exacto de la función global del ventrículo izquierdo que las mediciones ecocardiográficas, puede medirse en reposo o en respuesta al estrés (ejercicio dinámico)⁵⁵

Se ha encontrado un aumento de la FEVI en reposo durante períodos de hiperglicemia y se ha tratado de explicar este aumento de contractilidad observado por aumento de la actividad simpática relacionado con la hiperglicemia.²² Otros autores lo han explicado por la presencia de una hiperperfusión hística observada en diabéticos con complicaciones microvasculares tempranas.⁴⁴ Se ha comunicado una reducción de la FEVI en reposo en diabéticos con neuropatía autonómica cardíaca al compararlos con aquellos sin neuropatía autonómica.⁵⁶

La ventriculografía con radionúclidos durante el ejercicio dinámico es un *test* de

alta sensibilidad para detectar anomalías de la función del VI. Una respuesta dada por fracción de eyección reducida al ejercicio dinámico se ha demostrado en muchos estudios, tanto en diabéticos tipo 1 como 2.^{19,56,57}

En algunos pacientes con estas alteraciones se han realizado pruebas invasivas (arteriografía coronaria y biopsia endomiocárdica) sin encontrar anomalías de las arterias coronarias¹⁹ lo cual excluye la enfermedad arterial coronaria como causa de la disfunción. Se ha utilizado la ventriculografía también para medir función diastólica y se ha observado una disminución del llenado diastólico tanto en reposo como en respuesta al ejercicio en diabéticos con neuropatía autonómica al compararlos con diabéticos sin esta complicación.⁵⁶

ESTUDIOS INVASIVOS DE LA FUNCIÓN CARDÍACA EN PACIENTES DIABÉTICOS

Arteriografía coronaria

El estudio de 25 pacientes diabéticos sin síntomas de enfermedad cardíaca, antes del trasplante renal por insuficiencia renal crónica mediante arteriografía coronaria, identificó diabéticos con función cardíaca anormal no relacionada con la enfermedad arterial coronaria,⁵⁸ esto refuerza que la enfermedad del músculo cardíaco del diabético existe como entidad clínica independiente.

CARACTERIZACIÓN CARDÍACA

Este proceder ha permitido poner en evidencia las siguientes alteraciones en pacientes diabéticos sin enfermedad arterial

coronaria:⁵⁹ evidencias de llenado diastólico anormal con aumento de la presión del VI al final de la diástole, disminución del volumen del VI al final de la diástole con aumento del cociente de presión/volumen lo cual sugiere aumento de la rigidez de la pared ventricular, función sistólica anormal con hipoquinesia difusa del VI y disminución de la fracción de eyección.

ESTUDIOS HISTOLÓGICOS

Los estudios histológicos de corazones de pacientes diabéticos fallecidos han demostrado las alteraciones siguientes:^{13,14,59,60}

- Lesiones proliferativas del endotelio en arterias pequeñas y arteriolas de pacientes diabéticos hipertensos con filamentos PAS positivos entre las células endoteliales (lesiones similares a las de la glomeruloesclerosis).
- Depósitos PAS positivos dentro de arterias intramurales pequeñas y arteriolas en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 sin HTA.
- Hipertrofia miocárdica, fibrosis intersticial y proliferación subendotelial en arterias intramurales de pacientes que murieron por fallo cardíaco con arterias coronarias normales.
- Proliferación endotelial de vasos pequeños en pacientes diabéticos no hipertensos.
- Aneurismas saculares localizados en arteriolas y capilares similares a los observados en retina, estas lesiones están dentro de áreas de fibrosis intersticial.
- Engrosamiento de la membrana basal capilar.

ESTUDIOS POR BIOPSIAS

En distintos estudios que comprenden la realización de biopsias endomiocárdicas

a pacientes diabéticos durante cirugía cardíaca se han encontrado las alteraciones siguientes:^{19,61,62}

- Fibrosis focal.
- Proliferación de la íntima de las arterias pequeñas.
- Acumulación de colágeno en intersticio.
- Hipertrofia miocárdica (aumento del diámetro de los miocitos).
- Engrosamiento de la membrana basal capilar de carácter segmentario.

En pacientes diabéticos tipo 1 entre 30 y 50 años, normotensos, con función renal y arteriografía normales se evidenciaron alteraciones de función cardíaca por ventriculografía y la biopsia endomiocárdica realizada mostró:⁶³ engrosamiento de las paredes arteriolas, fibrosis intersticial y engrosamiento de la membrana basal capilar. Los resultados de este estudio demuestran la existencia de cambios histológicos en el corazón de pacientes diabéticos que tienen anomalías funcionales sin enfermedad coronaria ni HTA.

CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES MELLITUS Y SU RELACIÓN CON LA DISFUNCIÓN CARDÍACA

En casi todas las investigaciones realizadas en pacientes diabéticos para estudiar la función ventricular izquierda por métodos no invasivos, se ha tratado de correlacionar la presencia de disfunción cardíaca con algunas de las características de la enfermedad como: tiempo de evolución, control metabólico y complicaciones dependientes de la diabetes. La

mayor parte de las complicaciones se presentan asociadas de manera importante al tiempo de evolución de la enfermedad.⁵³ Algunos autores han evidenciado correlación entre tiempo de evolución y presencia de alteraciones de la función del VI,⁴⁸ en algunos de los estudios esta asociación fue sólo con alteraciones de la función diastólica.^{36,37,54} Otros investigadores no han demostrado esta relación.^{46,53}

Se ha comprobado que la obtención de un buen control metabólico reduce el riesgo de retinopatía, microalbuminuria y neuropatía.⁶⁴ Algunos autores han encontrado también asociación entre pobre control metabólico y disfunción ventricular,⁵³ incluso han demostrado reversibilidad de las alteraciones iniciales al obtenerse la normoglicemia.⁶⁵ Otros estudios, sin embargo, no hallan tal asociación.^{46,52,54.}

La disfunción ventricular izquierda subclínica en el diabético parece estar relacionada con las complicaciones microangiopáticas y su severidad según demuestran varios estudios.^{23,43,53,66,67} Valores de excreción urinaria de albúmina (EUA) en el rango de 30 a 300 mg/L se han asociado a un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular⁶⁸ y de disfunción ventricular izquierda subclínica en particular,^{54,66,67} lo cual nos permite postular que la presencia de microalbuminuria pudiera constituir, al igual que para otras complicaciones de la diabetes mellitus, un marcador de riesgo de disfunción ventricular izquierda. Se necesita realizar estudios prospectivos a largo plazo para confirmar esta hipótesis. Otra complicación que se ha visto asociada con disfunción ventricular en el diabético es la neuropatía autonómica cardiovascular.^{23,56}

Después de revisar los resultados de los estudios tanto no invasivos como invasivos del corazón diabético

encontramos que difieren entre ellos, lo cual se puede explicar por: criterios de selección diferentes de las muestras de diabéticos y controles, variaciones en el control metabólico en los diabéticos y uso de métodos diferentes para evaluar la función cardíaca.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Según estudios experimentales y clínicos, los cambios tanto metabólicos como estructurales tempranos de la enfermedad muscular cardíaca diabética son reversibles con tratamiento insulínico intensivo^{21,24,25,65} o con algunos agentes que normalizan las alteraciones de los ácidos grasos o del metabolismo del calcio.²⁴

Se han realizado pocos estudios no invasivos de función cardíaca para examinar los efectos de un tratamiento sobre los cambios observados. A continuación presentamos los resultados de algunas de estas investigaciones.

Las alteraciones de los intervalos de tiempo sistólico volvieron a la normalidad después de tratamiento dietético y tratamiento con hipoglicemiantes orales en diabéticos tipo 2,⁶⁹ también mejoró la función cardíaca en este tipo de diabéticos bajo tratamiento con insulina, evaluados en este último caso con ecocardiografía y ventriculografía.^{65,70}

En diabéticos tipo 1 de corto tiempo de evolución de la enfermedad, con alteraciones del llenado diastólico del VI, sometidos a terapia insulínica intensiva, se comprobó reversibilidad de las alteraciones encontradas al lograr control metabólico óptimo.⁶⁵ El tratamiento enérgico de la HTA en el paciente diabético, la identificación y control de otros factores de riesgo coronario son medidas importantes en la prevención

de la enfermedad cardiovascular. Se ha descrito regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes diabéticos tipo 1 con nefropatía incipiente bajo tratamiento antihipertensivo, predominantemente enalapril, administrado por un período de 1 año.⁷¹ El enalapril es un fármaco que pertenece al grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II (IECA), los cuales han demostrado su utilidad en la prevención y tratamiento de la disfunción ventricular. Dentro de sus efectos beneficiosos se señalan: disminución de la presión diastólica del VI, disminución de los diámetros del ventrículo derecho, prevención o regresión de la hipertrofia miocárdica, así como mejoras de la función de los miocitos cardíacos y la prevención de cambios en la matriz colágena al disminuir los niveles de angiotensina.⁷² El pirindopril ha demostrado ser efectivo en corregir las alteraciones estructurales de las arterias hipertensas al reducir la hipertrofia parietal de la media que mejora la relación elastina/colágeno, corrige las alteraciones del miocardio hipertenso e inducen la regresión de la hipertrofia del VI y mejora las propiedades contráctiles intrínsecas del miocardio.^{73,74}

La función de los inhibidores de la aldosa reductasa, anticálcicos, antioxidantes, inhibidores de los productos de la glicosilación avanzada, entre otros fármacos, en la prevención de la enfermedad muscular cardíaca diabética, permanece siendo especulativo. En un estudio realizado en animales de experimentación se demostró la utilidad del diltiazem (bloqueador de los canales de calcio) el cual provoca regresión de las alteraciones histológicas presentes en el corazón diabético.⁷⁵ Además se ha utilizado dosis única aguda de nifedipina y nitroglicerina en pacientes diabéticos

tipo 1 sin hipertensión arterial y se han evidenciado cambios en el patrón de flujo transmitral por lo que se ha sugerido la utilidad de estas pruebas farmacológicas

para poner en evidencia una función diastólica anormal del VI,⁷⁶ que pueden ser útiles además como tratamiento de estas alteraciones.

SUMMARY

The objective of this paper was to update the clinical and diagnostic criteria connected with the diabetic cardiomyopathy. It was made a review of the literature on the diabetes mellitus syndrome with multisystemic repercussion that is accompanied by complications at the level of multiple organs. The heart is one of the target organs and the cardiovascular disease, one of the most frequent complications, is an important cause of morbidity and mortality in those patients. It has been demonstrated that the heart failure in the diabetic patients is produced by different factors and that its main causes are: a macrovascular, microvascular, interstitial of neuropathic damage and a metabolic dysfunctional disorder. Any of these causes or their combination lead to alterations of the function that may result in a congestive heart failure. It is accepted that the diabetic cardiomyopathy is a complication of diabetes mellitus. It was proved that studies are needed to show the effectiveness of a therapeutic strategy to prevent and treat the ventricular dysfunction in the diabetic patient, which is important to avoid many fatal complications. It has been suggested that the use of angiotensin -converting enzymes inhibitors may be effective for those patients suffering from diabetic cardiomyopathy.

Subject headings: DIABETES MELLITUS/complications; VENTRICULAR DYSFUNCTION/etiology; VENTRICULAR DYSFUNCTION/therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García MJ, Mc Namara PH. Morbidity and mortality in diabetic in the Framingham population. *Diabetes* 1974;23:105-11.
2. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure. the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A-13A.
3. Grimaldi A, González I, Bosquet F, Komadja M. Les atteintes cardiaques du diabétique. *Press Méd* 1990;19:519-24.
4. Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989;118:1000-12.
5. Starling MR. Does a clinically definable diabetic cardiomyopathy exist? *J Am Cardiol* 1990;15:1518-20.
6. Factor SM, Minase T, Sonnenblick EH. Clinical and morphological features of human hypertensive diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980;99:446-58.
7. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:208-14.
8. Pauli P, Hurlt L, Marquardt C, Stalman H, Strian F. Heartbeat and arrhythmia perception in diabetic autonomic neuropathy. *Psychol Med* 1991;21:413-21.
9. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, Agostino RB de, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population- based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
10. Root HF. Arteriosclerosis in the legs and heart in diabetes. *NY State J Med* 1928;28:1287-90.
11. Lundbaek K. Diabetic angiopathy. A specific vascular disease. *Lancet* 1954;1:377-9.
12. Lundbaek K. Is there a diabetic cardiopathy?. En: Schettler G. *Pathogenetische Faktoren des Myokardinfarkts*. Stuttgart: Schattauer, 1969:63-71.
13. Rubler S, Dlugash J, Yuceogly YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New Type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595-602.

14. Hamby RI, Zoneriach S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974;229:1749-54.
15. World Health Organization. WHO Expert Committee on Cardiomyopathies. Washington,1984: (WHO tech Rep Ser; 697):8.
16. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34.
17. Boucher CA, Fallon JT, Johnson RA, Yurchak PM. Cardiomyopathy syndrome caused by coronary artery disease. III Prospective clinicopathological study of its prevalence among patients with clinically unexplained chronic heart failure. *Br Heart J* 1979;41:613-20.
18. Nesto RW, Phillips RT. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *Am J Med* 1986;80:40-7.
19. Fisher BM, Gillen G, Lindop GBM, Dargie HJ, Frier BM. Cardiac function and coronary arteriography in asymptomatic type I (insulin-dependent) diabetic patients: evidence for a specific diabetic heart disease. *Diabetologia* 1986;29:706-12.
20. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. The studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:14A-19A.
21. Gotzsche O. Myocardial metabolism and function in diabetes. En: Belfiore F, Molinatti GM, Reaven GM. Tissue specific metabolic alterations in diabetes. *Front Diabetes*. 1990;10:32-9.
22. Uusitupa MI, Mustonen JN, Airaksinen JKE. Diabetic heart muscle disease. *Ann Med* 1990;22:377-86.
23. Raev DC. Evolution of cardiac changes in young insulin-dependent (type 1) diabetic patients - one more puzzle of diabetic cardiopathy. *Clin Cardiol* 1993;16:784-90.
24. Gotzsche O. Myocardial cell dysfunction in diabetes mellitus. A review of clinical and experimental studies. *Diabetes* 1986;35:1158-62.
25. Avogaro A, Nosadini R. Cardiac metabolism in patients with insulin-dependent diabetes without coronary atherosclerosis. *Cardiologia* 1991;36:273-85.
26. Shimoni Y, Firek L, Severson D, Giles W. Short term diabetes alters K currents in rats' ventricular myocytes. *Circ Res* 1994;74:620-8.
27. Chutman JC, Forder JR. A ¹³C-NMR study of glucose oxidation in the intact functioning rat heart following diabetes-induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:1203-13.
28. Hu XD, Peng XJ, Zhang CT. Diabetic myocardiopathy. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chin* 1994;33:18-20.
29. Flugelman MY, Kanter Y, Abinader EG, Lewis BS, Barzilai D. Electrocardiographic patterns in diabetics without clinical ischemic heart disease. *Isr J Med Sci* 1983;19:252-55.
30. Karlefors T. Exercise tesis in male diabetics. I. Electrocardiographic study. *Acta Med Scand (Suppl)* 1996;449:3-18.
31. Persson G. Exercise tests in male diabetics. A nine-years follow-up study with special reference to ECG changes and cardiovascular morbidity. *Acta Med Scand* 1977;605:7-23.
32. Zoneraiich S, Zoneraiich O, Rhee JJ. Left ventricular performance in diabetic patients without clinical heart disease. Evaluation by systolic time intervals and echocardiography. *Chest* 1977;72:788-91.
33. Posner J, Ilya R, Wanderman K, Weitzman S. Systolic time intervals in diabetes. *Diabetologia* 1983;24:249-52.
34. Schmidt A, Grossmann G, Hauner H, Koenegwi T, Stauch M, Hombach V. Left ventricular function and wall thickness in long-term insulin dependent diabetes mellitus: an echocardiographic study. *J Intern Med* 1991; 229:527-31.
35. Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, Thaler M, Carroll J, Rosenthal T. Left ventricular mass in diabetic hypertension. *Arch Intern Med* 1992;152:1001-4.
36. Illán F, Valdés M, Tebar J, García A, Pascual H, Soria F, Vicente T. The cardiac anatomical and functional changes in a group of young type 1 diabetics without microangiopathy. *Rev Esp Cardiol* 1991;44:515-9.
37. Illán F, Valdés M, Tebar J, García A, Pascual H, Soria F, et al. Anatomical and functional cardiac abnormalities in type I diabetes. *Clin Invest* 1992;70:403-10.
38. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy. Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1991;68:85-9.
39. Danielson R, Nordrehaug JE, Lien E, Vik Mo H. Subclinical left ventricular abnormalities in young subjects with long term type I diabetes mellitus detected by digitalized M-mod echocardiography. *Am J Cardiol* 1987;60:143-6.

40. Uusitupa M, Sutonen O, Pyorala K. Relationship of blood pressure and ventricular mass to serum insulin levels in newly diagnosed non insulin-dependent (type II) diabetic patients and non diabetic subjects. *Diabetes Res* 1987;4:19-25.
41. Trowitzsch E, Bigalke U, Gisbertz R, Kallfelz HC. Echocardiography profile of infants of diabetic mothers. *Eur J Pediatr* 1983;140:311-5.
42. Atalli JR, Sachs RN, Valensi P, Palsky D, Tellier P, Vulpillat M, et al. Asymptomatic diabetic cardiomyopathy: a non invasive study. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;4:183-90.
43. Raev DC. Left ventricular function and specific diabetic complications in other target organs in young insulin dependent diabetics: an echocardiography study. *Heart Vessels* 1994;9:121-8.
44. Thuesen L, Christiansen JS, Mogensen CE, Henningsen P. Cardiac hyperfunction in insulin-dependent diabetic patients developing microvascular complications. *Diabetes* 1988;37:851-6.
45. Soufer R, Wohlgelernter D, Vita NA. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55:1032-6.
46. Roul G, Bareiss P, Germain P, Mossard JM, Grumemberger F, Schlienger JL, et al. Left ventricular filling in young insulin-dependent diabetics. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1993;42:409-15.
47. Sanderson JE, Brown DJ, Rivellese A, Kohner E. Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetic. *Br Med J* 1978;84:404-7.
48. Shapiro LM. Echocardiographic features of impaired ventricular function in diabetes mellitus. *Br Heart J* 1982;47:439-44.
49. Pozzoli G, Vitolo E, Collini P, DeMaría R, Castelli MR, Colombo F. Assessment of left ventricular function with M-mode echocardiography in a selected group of diabetic patients. *Acta Diabetol Lat* 1984;21:71-84.
50. Bessen M, Gardin JM. Evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo. *Clin Cardiol* 1990;2:331-49.
51. Fioretli P, Brower RW, Muster GT, Senuys PW. Interaction of left ventricular relaxation and filling during early diastole in human subjects. *Am J Cardiol* 1980;46:197-203.
52. Riggs TW, Transue D. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in adolescents with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1990;65:899-902.
53. Fraser GE, Luke R, Thompson S, Smith H, Carter S, Sharpe N. Comparison of echocardiographic variables between type I diabetics and normal controls. *Am J Cardiol* 1995;75:141-5.
54. Licea M, Batista ME, Prohías JA, Seuc A. Factores asociados a disfunción ventricular izquierda subclínica en diabéticos tipo I. *Av Diabetol* 1996;12:136-46.
55. Fisher BM, Frier BM. Evidence for a specific heart disease of diabetes in humans. *Diabetic Med* 1990;7:478-89.
56. Erbas T, Erbas B, Gedik O, Biberoglu S, Bekdik CF. Scintigraphic evaluation of left ventricular function and correlation with autonomic cardiac neuropathy in diabetic patients. *Cardiology* 1992;81:14-24.
57. Arvan S, Singal K, Knapp R, Vagnucci A. Subclinical left ventricular abnormalities in young diabetics. *Chest* 1988;93:1031-4.
58. D'Elia JA, Weinrauch LA, Healy RW, Libertino JA, Bradley RF, Leland OS. Myocardial dysfunction without coronary artery disease in diabetic renal failure. *Am J Cardiol* 1979;43:193-9.
59. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977;60:884-99.
60. Factor SM. Intramural pathology in the diabetic heart: Interstitial and microvascular alterations. *Mt Sinai J Med* 1982;49:208-14.
61. Minamoto M, Shimizu M, Suematsu T, Sugihara N, Kita Y, Shimada T, et al. Early diastolic dysfunction of the left ventricle and its relations to histopathological findings in patients with diabetes mellitus. *J Cardiol* 1990;20:293-300.
62. Hu XD, Peng XJ, Zhang CT. Diabetic myocardopathy. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1994;33:18-20.
63. Sutherland CGG, Fisher BM, Frier BM, Dargie HJ, More IAR, Lindop GBM. Endomyocardial biopsy pathology in insulin-dependent diabetic patients with abnormal ventricular function. *Histopathology* 1989;14:593-602.
64. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
65. Chlumsky J. The effect of compensation in diabetes on left ventricular diastolic filling. *Vnitr Lek* 1994;40:93-5.

66. Sampson MJ, Chambers JB, Sprigings DC, Drury PL. Abnormal diastolic function in patients with type I diabetes and early nephropathy. *Br Heart J* 1990;64:266-71.
67. Watschinger B, Brunner C, Wagner A, Scknack C, Prager R, Weissel M, et al. Left ventricular diastolic impairment in type I diabetic patients with microalbuminuria. *Nephron* 1993;63:145-51.
68. Damsgaard EM, Frolan A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990;300:297-300.
69. Uusitupa M, Siitonen O, Aro A, Korhonen T, Pyorala K. Effect of correction of hyperglycemia on left ventricular function in non-insulin-dependent (type 2) diabetics. *Acta Med Scand* 1983;213:363-8.
70. Mustonen J, Laakso M, Uusitupa M. Improvement of left ventricular function after starting insulin treatment in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res* 1988;9:27-30.
71. Sampson MJ, Chambers JB, Sprigings DC, Drury PL. Regression of left hypertrophy with 1 year of antihypertensive treatment in type I diabetic patients with early nephropathy. *Diabetic Med* 1991;8:106-10.
72. Kleber FX, Niemoller L, Doering W. Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure: results of the Munich Mild Heart Failure Trial. *Heart* 1992;67:289-96.
73. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Dose-response Study Group. A dose-response study of pirindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. *Can J Cardiology* 1996;12:1191-6.
74. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease: comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994;90:2786-96.
75. Gotzshe O, Sihm I, Lund S, Schmitz O. Abnormal changes in transmitral flow after acute exposure to nitroglycerin and nifedipine in uncomplicated insulin dependent diabetes mellitus: a doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1993;126:1417-26.
76. Shimada T. Correlation between metabolic and histopathological changes in the myocardium of the KK mouse. Effect of diltiazem on the diabetic heart. *Jpn Heart J* 1993;34:617-26.

Recibido: 31 de diciembre de 1997. Aprobado: 3 de marzo de 1998.

Dr *María E. Batista Álvarez*. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba, CP 10400.